

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

Огнян Димитров Златев

**Детекция и мониторинг на тъканната исхемия при
остра артериална непроходимост в крайниците**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”

Научна специалност „хирургия”

Научен ръководител:
Доц. Сергей Димитров Илиев, д.м.

Рецензенти:
1. Доц. д-р Димитър Петков Петков, д.м.
2. Доц. д-р Здравко Йорданов Лазаров, д.м.

София, 2017 г.

Дисертационният труд съдържа 180 стандартни машинописни страници и е онагледен с 66 фигури, 54 таблици, 10 приложения, с 46 фотографии.

Библиографията включва 193 литературни източници на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра „Пропедевтика на Хирургичните болести“, МУ - Плевен.

Клиничният материал, свързан с дисертацията е събран в КИТ, КАИЛ, Спешна помощ и Клиника по съдова хирургия на ВМА - София. Изследванията са извършени в Клинична лаборатория на ВМА - София.

*Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на
от часа в зала*

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на МУ - Плевен.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ТИ	тъканна исхемия
ОАНдК	остра артериална недостатъчност в крайника
ОАНпК	остра артериална непроходимост в крайника
ОАН	остра артериална недостатъчност
ИТС	исхемично тъканно страдание
ИТЛ	исхемична тъканна лезия
ИР	исхемична рабдомиолиза
ОАО	остра артериална обструкция
КИК	критична исхемия на крайника
ХАНК	хронична артериална недостатъчност на крайника
ОКС	остър компартмант синдром
ОИК	остра исхемия на крайника
ОСИ	остър съдов инцидент
ЛВО	локален възпалителен отговор
СВО	системен възпалителен отговор
РС	реперфузионен синдром
TASC	трансатлантически консенсус на международната асоциация на съдовите хирурзи
SIRS	синдром на системен възпалителен отгово
LIRS	синдром на локален възпалителен отговор
ОБД	остра бъбречна дисфункция
ОБН	остра бъбречна недостатъчност
МСИ	мозъчносъдов инцидент
ССИ	сърдечносъдов инцидент
ААА	аневризма на абдоминалната аорта
АД	аортана дисекция
АТА	аневризма на торакалната аорта

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците, използвани в автореферата, не съответстват на номерацията в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	9
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	10
IV. РЕЗУЛТАТИ И АНАЛИЗ	21
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
VI. ИЗВОДИ	96
VII. ПРИНОСИ	99
VIII. СВЪРЗАНИ ТРУДОВЕ	101

I. ВЪВЕДЕНИЕ:

Острата редукция на кръвотока в тъканите на горните и долните крайници е спешно състояние в медицината. Тя настъпва в резултат на атеротромботична лезия, артериална емболия, дисекация или травма с обтурация на периферните и абдоминалните артерии, както и на аортата.

Това е патология с остър клиничен ход, с която се сблъскват специалистите на всички нива на оказване на медицинска помощ.

По международни данни тя се проявява при около 1.5% от популацията.

Проблемът, генериран от липсваща или неефективна антикоагулантна профилактика на периферните емболични инциденти, при пациенти с ритъмни сърдечни нарушения прави броят им много по-голям. Травматичните увреди увеличават процента.

Нерядко острата артериална непроходимост се явява суперпонирано усложнение в процеса на лечение на пациенти с тежки заболявания в звената за реанимация и интензивно лечение. Често те са с количествени и качествени нарушения в съзнанието, трудно контактни, или са с перидурални катетри за трайно обезболяване и нарушена периферна чувствителност. Острият съдов инцидент се открива случайно, обикновено в напреднал стадий. Бурният клиничен ход, при закъсняла диагностика припокрива основното заболяване, става водеща нокса и е причина за неблагоприятен изход в таргетната група.

Тази патология е неизменен спътник на травмите при природни бедствия, крупни промишлени аварии, ПТП и военни конфликти. Агресивните в последните години графтинг хирургия, ендоваскуларни диагностични и лечебни процедури увеличават значително процента на усложненията с остра артериална непроходимост и тежката инвалидизация след големи ампутации на крайници.

Голямо предизвикателство представлява оценката на исхемичните поражения в отчленени участъци от крайници, които подлежат на реинплантация, както и оценката на виталитета на присадката в следоперативния период. Липсата на обективен метод за детекция и мониторинг на тъканната исхемия нерядко е причина за тежки следоперативни усложнения и тежка инвалидизация.

Напредналият етап в клиничния ход на острата артериална недостатъчност, в който тъканната исхемия преминава в исхемична тъканна лезия, с очаквана или проявена органна дисфункция определя проблема като интердисциплинарен.

Закъснялата или погрешна диагностика и терапевтично поведение, генерират предпоставки за продължителен болничен престой, високи болнични разходи, тежка инвалидизация и висока смъртност.

Това натоварва проблема с висок социалноикономически импакт.

Задълбочени проучвания и собствени наблюдения от практиката показват, че случаите с остра артериална непроходимост в крайниците са неточно или късно диагностицирани извън тясноспециализираните звена. Нерядко тази патология се асоциира с неврологични или травматологични болестни прояви.

Диагностиката в неспециализираните звена по-успешно верифицира тежките форми на напреднала артериална недостатъчност, при които времето за ефективно лечение е пропуснато.

Дискретните, инициални прояви на острия съдов инцидент, които са обратими и подлежат на реваскуларизация, в голям процент остават неразпознати.

Това влияе на крайните резултатите и изхода от лечението при тази патология.

Диагностиката в специализираните звена се основава на физикалния преглед и субективното заключение и оценка на тесния специалист - съдов хирург или ангиолог. Той определя тежестта и степента на клинична изява на острата артериална недостатъчност. Това зависи от професионалната компетентност и клиничния опит. Нерядко мненията за терапевтично поведение и оценка на клиничната находка драстично се разминават, което вреди на добрата клинична практика.

Известните до момента, образни методи за ангиодиагностика са носители на информация за вида, нивото и броя на артериалните и аортни лезии.

Препоръчаната от TASCII и действаща в момента клинична класификация за оценка на тежестта на исхемията и опасността за крайника и живота на пациента са напълно субективни и неточни. Залагат на оценка на артериалния пулс и венозен кръвоток, както и на неврологични прояви, температурни разлики, цвят на кожата и промени в сетивността и функцията на засегнатия крайник (субективни критерии). Тези симптоми могат да се провокират от редица други патологични състояния. В момента TASCII препоръчва клиничната класификация на Rutherford-Baker-Ernst et al. - от 1986г., ревизирана версия от 1997г.

TASC предлага общо две ревизии на алгоритъма за диагностика и лечение на периферните артериални заболявания. Те касаят повече градуирането и далечната прогноза при хроничната артериална недостатъчност в крайниците, базирайки се на ABPI, TP и наличието на трофични промени.

Необходимостта от непосредствена обективизация на тъканната исхемия вдъхновява разработката на над 150 патента в USA. Залага се основно на спектроскопия. Инвазивността на методите и цената на технологията ги оставя в експериментална фаза. Правят се проучвания в областта на имунохистохимията и импедансната спектроскопия.

Всичко това, в ерата на доказателствената медицина мотивира стремежа към проучването и приложението на напълно обективен, лесен и достъпен на всички нива метод за ранна детекция и динамичен мониторинг на тъканната исхемия в крайници с остра артериална непроходимост.

Той ще послужи за непосредствена верификация на интимните патофизиологични процеси в клетките на скелетната мускулатура в условие на хипоксичен или исхемичен тъканен стрес, базирайки се на кръвни, биохимични маркери. Ще отговори на въпроса „Кога обратимата тъканна исхемия преминава в необратима исхемична тъканна лезия непосредствено заплашваща живота на пациента?“ Основан на типична биохимична експресия на етапите на патофизиологичния процес в условия на оксидативен тъканен стрес, ще мотивира обосновано оценката на тежестта, терапевтичното поведение и прогнозата за изхода от лечението за добра клинична практика. Ще осигури правна защита на медицинските специалисти за времето, вида и обема на лечебните процедури в таргетната група пациенти.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Да се проучи и разработи обективен метод за детекция и динамичен мониторинг на тъканната исхемия, при остра артериална непроходимост в крайниците за добра клинична практика.

Задачи:

1. Да се проведе задълбочено наблюдение върху промените в хомеостазата на пациенти с остра артериална непроходимост в крайниците
2. Да се открият ранни, типични, динамични промени в определени биохимични показатели, в пряка корелация с клиничния стадий, при всички мониториранни пациенти
3. Да се отдиференцират биохимичните показатели, които са свързани с патофизиологичните процеси и клетъчната увреда в скелетната мускулатура в условия на тъканна исхемия и клетъчна деструкция.
4. Да се търсят и установят корелативни зависимости между параметрите на мониторираните показатели, като **типична биохимична експресия** на етапите на патофизиологичните процеси, при тъканната исхемия и исхемичната тъканна лезия в скелетната мускулатура.
5. Да се отговори на въпроса: **„Кой е моментът, в който обратимата тъканна исхемия преминава в исхемична тъканна лезия, непосредствено заплашваща крайниците и живота на пациента?“**
6. Да се **лимитира максимално субективния фактор**, чрез обективен метод за ранна детекция и мониторинг на тъканната исхемия, при ОАНДК за добра клинична практика.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

Диагностицирани и мониторирани с ОАНпК са 200 пациенти на възраст от 18 до 93 години.

Част от тях са постъпили за преглед в спешните медицински центрове със съмнение за, или с клинично проявена ОАНдК от ОАО или съдова травма.

Други са били приети за планова съдвореконструктивна хирургия след ангиодиагностични процедури и на даден етап от лечението си са получили остра артериална непроходимост в един или по-вече крайници след:

- остра артериална обструкция;
- графтобструкция;
- остра тромбоза след лечебна ендоваскуларна процедура.

Мониторирани са пациенти с количествени и качествени нарушения в съзнанието (седирани, интубирани) и такива с перидурални катетри за анестезия и продължително обезболяване, настанени в клиниките за интензивно лечение по повод друго тежко заболяване. На даден етап от лечението си те са получили ОАНпК като суперпонирано усложнение. Усложнението е открито случайно, в различен клиничен стадий, без информация за началото на ОСИ.

Осъществен е мониторинг на пациенти с реинплантирани крайници след пълно или частично отчленяване, с напълно компроментиран магистрален артериален и венозен кръвоток, както и на такива, при които реинплантация е била невъзможна и са първично реампутирани.

Мониторирани са пациенти с тежки форми на дълбока венозна тромбоза, (ДВТ) предизвикала гангрена на крайника.

Мониторинг е проведен при пациенти с отстранени инфектирани алографтове, по повод налично или възможно, застрашаващо живота кървене,

където последваща реваскуларизация е била невъзможна, а ОАНпК е провокирана непосредствено с оперативната процедура.

Разпределение на пациентите според етиологията на острата артериална непроходимост в крайниците (**фигура 1**):

1. Пациенти, с остра артериална тромбоза или емболия на нативните артерии и абдоминалната аорта, както и с дисекация на същата, генериращи ОАНпК.

2. Пациенти, с първа или поредна остра обтурация на аортни или артериални графтове.

3. Пациенти, със съдова травма при ПТП, аварии, огнестрелни и ножови наранявания, наранявания от хищни животни, открита или закрыта, със или без нарушаване целостта на артериалния съд, но с данни за ОАНпК.

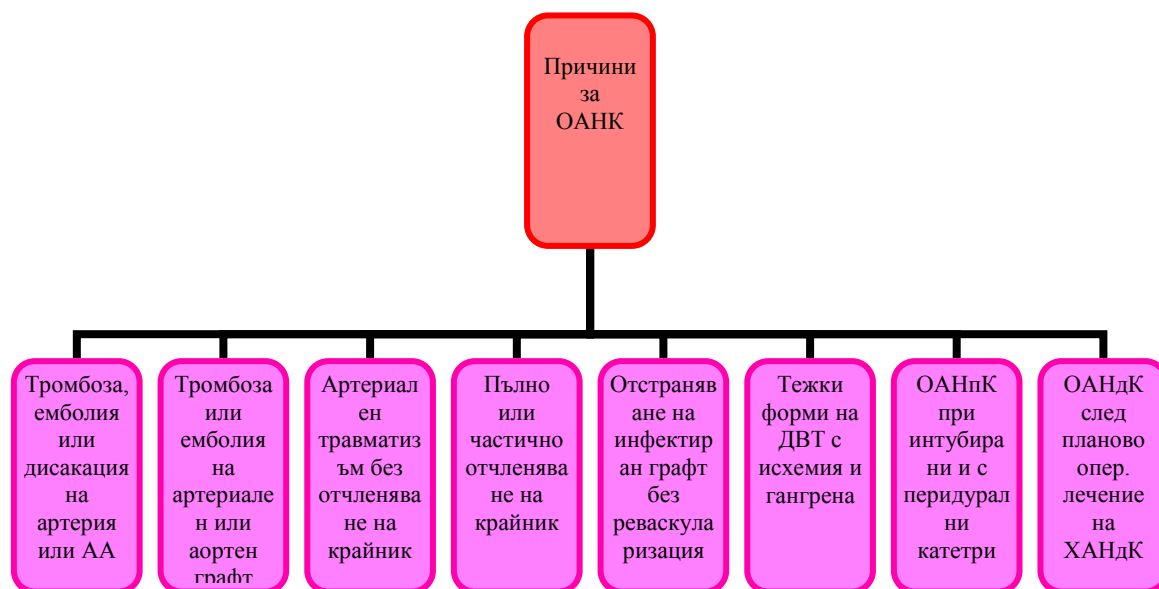
4. Пациенти, на болнично лечение с настъпила ОАНпК непосредствено след, или на по-късен етап след извършена планова, съдово-реконструктивна операция, диагностична или лечебна ендоваскуларна процедура по повод ХАНдК.

5. Пациенти, с отстранени, инфектирани артериални или аортни алографтове, с налично или с предпоставки за заплашващо живота кървене, при които не е осъществена последваща реваскуларизация. ОАНдК е провокирана непосредствено с оперативната интервенция.

6. Пациенти, с пълно или частично отчленяване на горни и долни крайници, при комбинирани травми, със или без последваща реимплантация.

7. Пациенти, с рядко срещани, но тежко протичащи форми на ДВТ (първична или рецидивираща) с масивни венозни тромбози, с тежък клиничен ход и последвала гангрена на крайника.

8. Пациенти, с количествени и качествени нарушения в съзнанието (сидирани, интубирани) и такива с перидурални техники за анестезия и трайно обезболяване, при които е установена или се предполага ОАНпК, като съпътстващо усложнение на тежко водещо заболяване.



Фигура 1. Причини за ОАНпК в таргетната група.

Таблица 1 и фигура 2. Причини за остра артериална обструкция. Разпределение по брой и процентно съотношение.

Причини за ОАО	Емболии	Тромбози	Отстранени графтове	Травматизъм	Отчленени крайници	Тежки форми на ДВТ
Общо	50	114	11	13	4	8
%	25%	57%	5.5%	6,5%	2%	4%

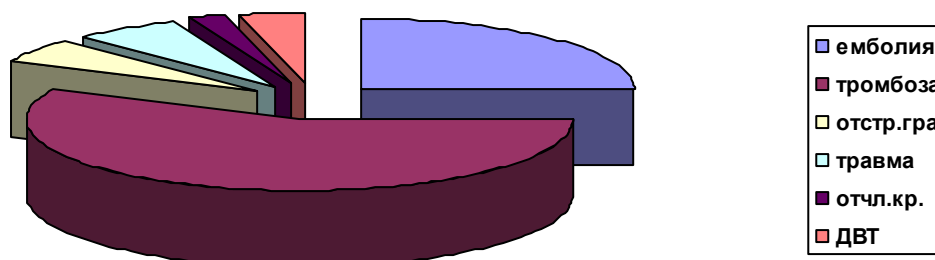


Таблица 2 и фигура 3. Остри артериални обструкции след планови реконструктивни интервенции

ОАО след планови интервенции	След графтинг хирургия	След ендоваскуларен стент	I/R-усложнения след планова дезобструкция на нативен съд
Общо	37	6	7
%	18,5%	3%	3,5%

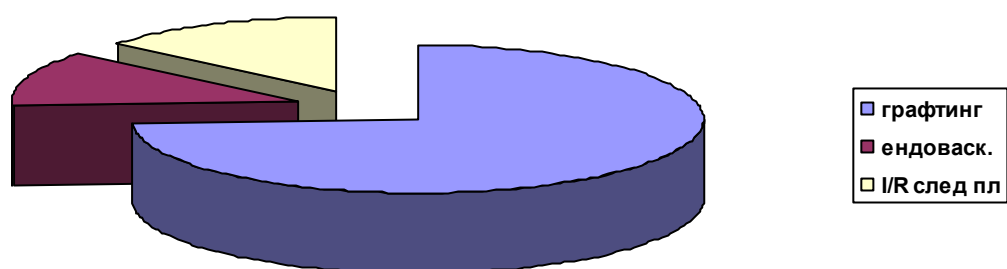


Таблица 3 и фигура 4. Разпределение на пациентите по ниво на артериална обструкция.

Ниво на ОАО	Аортоилиачен сегмент	Илиачен сегмент	Инфраингвинален сегмент	ОАО на две нива	Горен крайник
Общо	17	30	112	28	13
%	8.5%	15%	56%	14%	6,5%

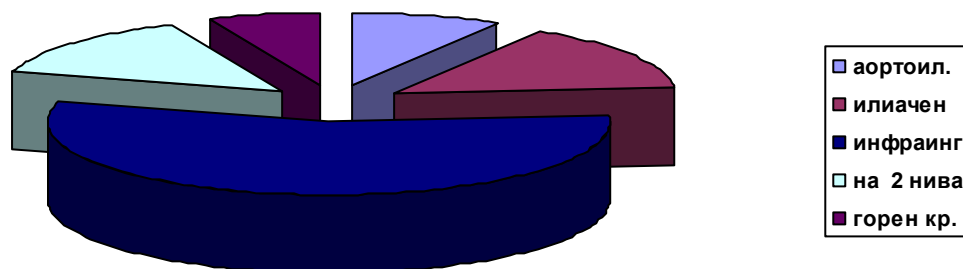
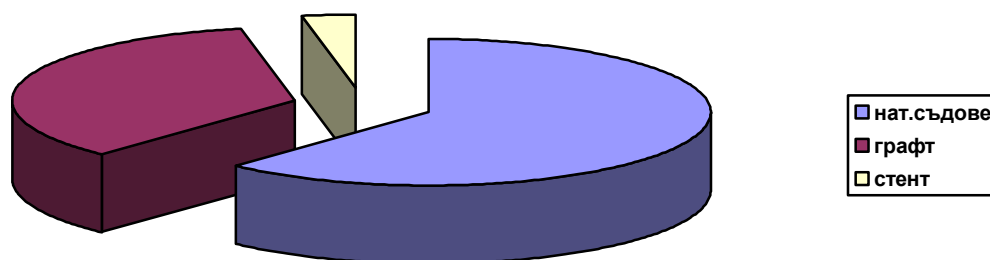


Таблица 4 и фигура 5. Разпределение по характеристиката на обтурирания сегмент.

Характеристика на обтурирания сегмент	Нативни съдове	Графтове	Стентове
Общо	124	70	6
%	62%	35%	3%



В процеса на проучването и мониторинга, пациентите бяха разпределени в 4 групи. Група 1 беше разделена на 3 подгрупи, за по-добра демонстративност на резултатите. Принадлежността към отделна група се определяше на базата на следните критерии:

1. Стадий на тъканна исхемия установен инициално, по сега действащата клинична класификация на Rutherford, Baker, Ernst et al., ревизирана версия от 1997г., препоръчана от TASCII (2007г.).

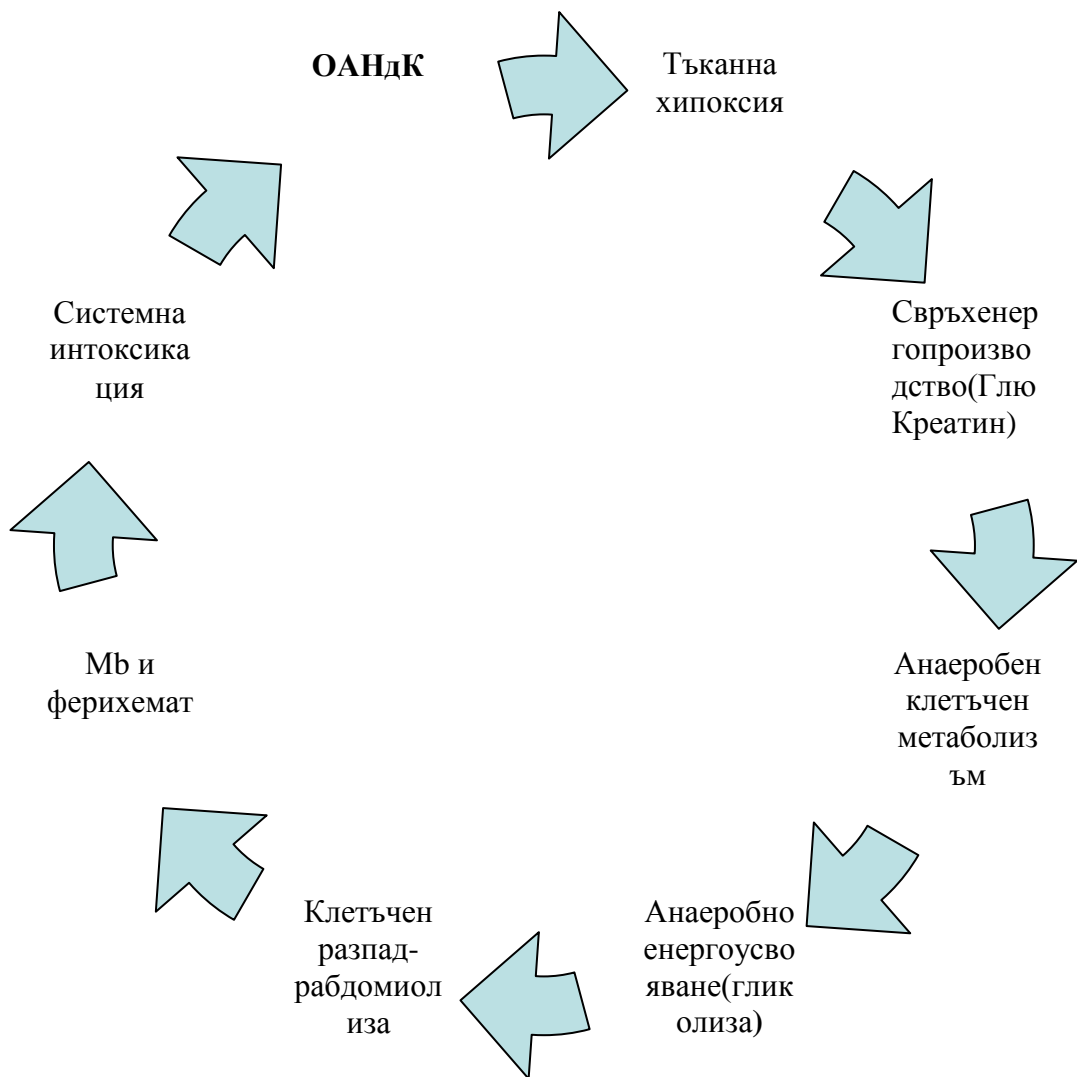
2. Вид на първоначалната оперативна интервенция и спецификата на клиничния ход.

3. Неоперирани пациенти с ОАНдК.

4. Крайния изход от лечението.

При всички включени в проучването пациенти е настъпило състояние, което по една или друга причина е довело до остра редуция на магистралния артериален кръвоток, с последвала хипоперфузия и хипооксигенация в различни по обем тъканни зони.

Острата редуция на кръвния ток и налягането в микроциркулацията са отключили тъканна хипоксия, а впоследствие тъканна исхемия. Това патологично състояние драстично нарушава хомеостазата на мускулната клетката. Стартира метаболизъм в условие на оксидативен стрес. Състояние на свръхенергопроизводство и свръхенергоемкост в условие на хипоксия и ТИ (анаеробен цикъл на Кребс). Активират се цитоплазмено и митохондриално представени ензими, катализиращи процесите. Променя се мембранната пропускливост и мембранный йонен потенциал, както и калциевата хомеостаза на клетките. Променя се рН на цитозола и на междуклетъчното пространство. В общата циркулация постъпват специфични метаболитни продукти, а впоследствие и силно токсични деградиционни продукти от исхемичното нарушение на тъканния интегритет. Настъпват драстични нарушения в общата хомеостазата. Създават се условия за генерализирана системна интоксикация, органна дисфункция и смърт (**фигура 6**).



Фигура 6. Схематичен ход на патологичния процес при OANDK

При липса на патологичен клетъчен метаболизъм, липсва и патологична активност на представените в цитозола и митохондриите ензими.

Методологичен подход:

На всеки пациент е осъществен първичен преглед от общ хирург или терапевт, а след това консулт със съдов хирург.

Спазван е основния алгоритъм при диагностика на пациент със съмнение за ОАНпК.

Анамнеза, палпаторно изследване за температурни разлики и артериален пулс, оглед за разлика в цвета на кожата, наличие или липса на трофични промени. Изследване за нарушения в повърхностната и дълбока сетивност. Оценка на функцията на крайника. Провеждана е доплерова сонография.

Ангиография (стандартна или СТ), както и 3D КАТ в условия на спешност не са прилагани при повечето пациенти, освен при тези с ААА, АТА и клинични данни за АД (Ехо-Кг и трансезофагеална Ехо-Кг).

Всеки един от пациентите е оценяван инициално и в целия ход на мониторинга в стадий на исхемия от 1-2a-2b-3 по действащата клинична класификация на Rutherford-Baker-Ernst et al. (ревизиран вариант от 1997г.), препоръчана от TASC II (таблица 5).

Таблица 5. Клинична класификация на Rutherford Baker, Ernst et al. ревизирана версия 1997г.

Clinical classification of acute limb ischemia					
Category	Prognosis	Findings		Doppler signals	
		Sensory loss	Muscle weakness	Artery	Vein
I Viable	Not immediately threatened	None	None	Audible	Audible
II Threatened					
Ila Marginally	Salvageable if promptly treated	Minimal (toes)	None	Often inaudible	Audible
Ilb Immediately	Salvageable with immediate revascularization	More than toes	Mild, moderate	Usually inaudible	Audible
III Irreversible	Major tissue loss or permanent nerve damage inevitable	Profound anesthesia	Profound paralysis	Inaudible	Inaudible

REPRINTED FROM RUTHERFORD RB, BAKER JD, ERNST C, ET AL. RECOMMENDED STANDARDS FOR REPORTS DEALING WITH LOWER EXTREMITY ISCHEMIA: REVISED VERSION. J VASC SURG 1997; 26:517-538, WITH PERMISSION FROM ELSEVIER. HTTP://WWW.SCIENCEDIRECT.COM/SCIENCE/JOURNAL/07415214.

На всички пациенти целенасочено, към задължителния пакет лабораторни изследвания, в рамките на това проучване е изследван набора от биохимични показатели включващ: **СРК; СРК МВ; АСАТ и АЛАТ** във венозна кръв от съд в кубиталната ямка, наречен условно-инициален диагностичен пакет (**ИДП**).

Показателите от ИДП са проследявани динамично в следоперативните дни.

При липса на позитивна динамика в параметрите им, или при устойчива делевация, показателите са проследявани до референтни стойности.

При тенденции към бърза елевация, или при инициално измерени силно завишени стойности на **СРК; СРК МВ; АСАТ и АЛАТ**, се включва и изследване на серумния **Миоглобин (Мб)**.

Комбинацията от тези 5 показателя е наречена условно **разширен диагностичен пакет (РДП)**.

Тенденциите в динамиката на показателите от РДП е проследявана в целия ход на лечението, при всеки един от пациентите с „позитивен“ РДП до референтни стойности или до леталния изход.

Отчитани са и са анализирани задълбочено корелативните зависимости в стойностите, характеристиките на динамиката и са съотнесяни към клиничния стадий на ТИ по R-B-E проявен в момента на изследването.

На всеки етап на мониторинга е оценяван и интерпретиран **АСАТ/АЛАТ индексът** в тясна корелативна зависимост със:

- параметрите на останалите мониторирувани показатели от РДП
- клиничния стадий на заболяването по R-B-E
- оперативните находки, резултати и усложнения

В рамките на това проучване, при всички пациенти са отхвърлени категорично остри коронарни инциденти и остра, или обострена чернодробна патология, през целия процес на мониторинга.

Изследвани са типичните биомаркери на острия коронарен инцидент (TrI). Провеждан е, ЕКГ контрол.

Проследявани са паралелно специфичните за чернодробната функция биохимични показатели (билирубин /общ; директен; индиректен/, алкална фосфатаза, транспептидаза, уробилиноген, вирусология). Контролиран е РТ и INR. Проследявани са хемостатичните показатели.

Пациентите, при които острият съдов инцидент е непосредствено диагностициран, като следоперативно усложнение или е провокиран по време на престоя им в специализираните клиници са допринесли за интересни и основополагащи за подхода наблюдения, изводи и заключения свързани с произхода, динамиката и клиничното значение на мониторираните показатели.

В тези случаи мониторингът е стартирал непосредствено след началото на ОАО, осъществяван е паралелно, с промяната на клиничния стадий по R-B-E и е продължил до крайния изход.

Получи се ценна информация за времето на реакция и тенденциите в динамиките, в корелация с клиничната експресия и стадия на ТИ.

Това способства да се идентифицират точно определени биохимични показатели, които демонстрират най-ранни и устойчиви тенденции след началото на ОСИ, кореспондиращи с клиничния ход и тежестта на проявата на ОАНдК.

За сравнение служиха изходните стойности на показателите, които бяха в референтни граници при всички.

Групата на пациентите с реинплантирани крайници и тези с първична ампутация на оптимално ниво, при тежко проявена ТИ допълнително спомогнаха за определянето на произхода и зоната на действие на проследяваните активни субстанции.

В рамките на РДП те бяха изследвани пред- и проследявани следоперативно до референтни стойности.

Параметрите на показателите (СРК, СРК МВ, АСАТ, АЛАТ, АСАТ/АЛАТ и Мб), като абсолютни стойности бяха сравнявани с обема на тъканите попаднали в условия на ТИ и ИТЛ.

В процеса на мониторинга бяха изследвани и интерпретирани промените в широк набор показатели от хомеостазата. Наблюдаваха се интересни, динамични тенденции в резултат на локалния и системен възпалителен отговор (LIRS и SIRS), но на по-късен етап от началото на ОСИ. Контролираха се нивата на токсичните деградационни продукти в циркулацията, както и бъбречната функция.

Целенасочено се търсеха подходи за установяване на бъбречна дисфункция, преди регистрация на отклонения в стойностите на Урея, Креатинин и Калий.

Изследваха се промените в урината. Установиха се типични, тежки уринарни нарушения (специфичен уринарен синдром) в условие на начеваща ИТЛ и тубуларна увреда, преди отклонения в азотните продукти и Калия.

IV. РЕЗУЛТАТИ И АНАЛИЗ

Най-ранни промени се регистрираха в стойностите на СРК и СРК-МВ, измерени в международни единици (U/l) ензимна активност. През цялото време на мониторинга стойностите на СРК-МВ не надвишават 7% (най-често 2,5-2,7%) от общата ензимна активност на СРК. Позитивна динамика в стойностите се регистрира в първите 60 мин. от острата редукция на артериалния кръвоток. Бърза делевация се регистрира след навременна реваскуларизация или ампутация на оптимално ниво. Референтни стойности в тези случаи са регистрирани до края на второто денонощие.

Динамика в стойностите на ASAT измерен в U/l ензимна активност се регистрира в рамките на 120 мин. от острата редукция на кръвотока. При „турникет-исхемия” и реваскуларизация, при пълно или частично отчленени крайници, елевация в стойностите на СРК, СРК МВ и Трансаминазите се регистрира непосредствено след възстановяване на кръвотока в магистралните вени („включване” на крайника в общата циркулация).

Елевация в стойностите на ALAT се регистрират най-рано след 180 мин. при пълни аортни или на обща илиачна, както и на задколянната артерии обтурации (критични зони), при асимптомни преди ОАО пациенти (най-често емболии и остри травматични обтурации).

Позитивната динамика в стойностите на серумния Миоглобин (Mb) се регистрира непосредствено, при прехода от обратима ТИ към необратима ИТЛ, при ASAT >50U/l, определен ASAT/ALAT индекс (>2.0) и параметри на СРК \geq 1000U/l. Повишени стойности се установяват, при преход от клиничен **стадий 2a** в **2b**. Маркира началото на исхемичната клетъчна деструкция. Не е регистрирана динамика при ОАО в Mb, без да е регистрирана динамика при ASAT, ALAT, СРК и СРК МВ. В началото на установяване на клиничен стадий **2b** Mb е над референтни граници. При проявен **Стадий 2b** и **3** Mb е екстремно

повишен, нерядко петцифрен. При всички е оценяван ASAT/ALAT индекса в тясна зависимост от клиничните прояви и находки, съпоставяни със стadiите от клиничната класификация на Rutherford-Baker-Ernst et al. 1997г. и стойностите на останалите мониторираните показатели.

Екстремно високи стойности на мониторираните показатели и серумния Mb са регистрирани, без да са регистрирани каквито и да е трофични промени и температурни разлики в кожата на крайниците, при наличен периферен артериален пулс, след късна реваскуларизация и реперфузионни усложнения по типа „no reflow” феномена и „reflow paradox”, при оптимално хепаринизирани пациенти с I/R усложнение.

Установена е характерна корелация между нивата и динамиката на СРК, СРК-MB, ASAT; ALAT; ASAT/ALAT индекса и Mb на всеки етап от клиничния ход на заболяването, при всички мониторираните пациенти.

ГРУПА 1:

При представянето и анализа на резултатите, пациентите от мониторираните групи са обединени по определени критерии.

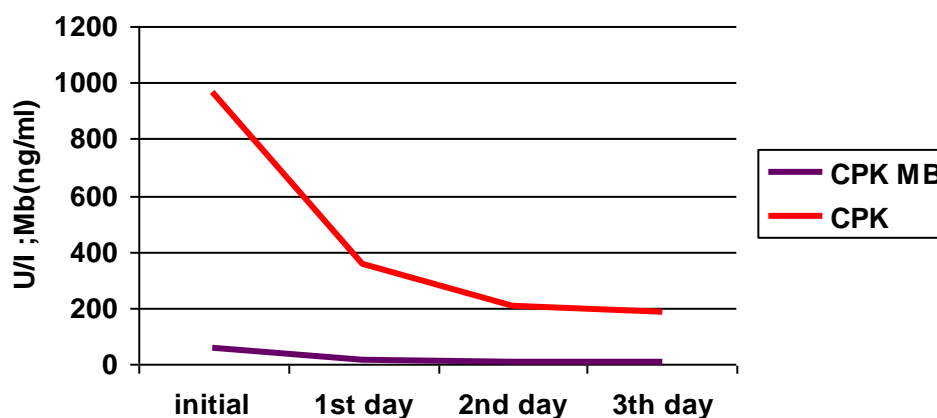
В група 1 мониторингът е стартирал на различен етап от началото на острата артериална или графт обструкция и вече е налице клинично проявена ОАНДК в един или друг стадий, оценен по клиничната класификация на Rutherford-Baker-Ernst 1997г. ревизирана версия. В подгрупите на група 1 са представени **165** на брой пациенти с идентичен стадий на исхемия определен инициално (при първичния преглед), по сега действащата клинична класификация.

Инициално измерените стойности на мониторираните показатели са били с характерни параметри, корелативни зависимости и динамика, както помежду си, така и с клиничната експресия и стадий на заболяването. Извършени са им

еднотипни реваascularизационни или други терапевтични процедури. Получените резултати в подгрупите са идентични.

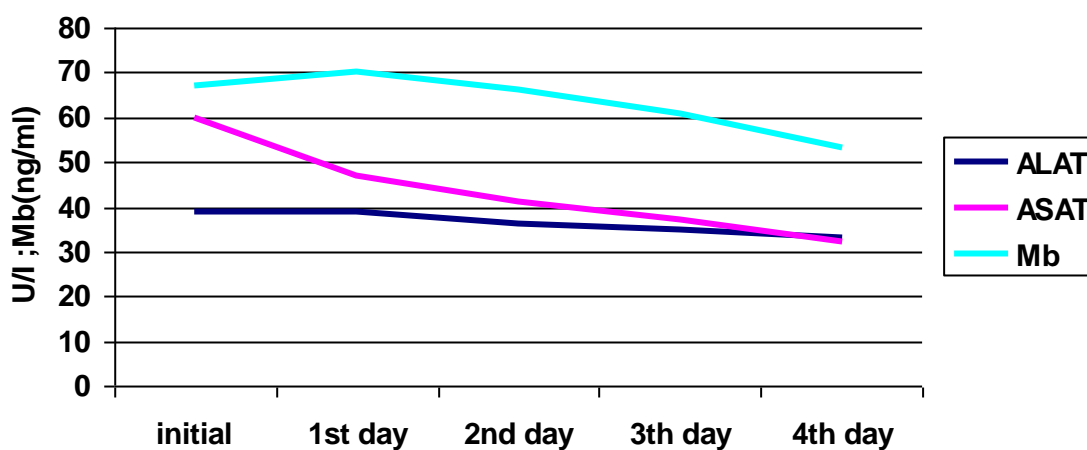
ПОДГРУПА 1.1.: Пациенти, **49** на брой, с ранна, успешна реваascularизация, възстановили се напълно, без остатъчни прояви от страна на крайника.

При първоначалния преглед крайниците с ОАНп са били със запазена функция, умерена температурна кожна разлика, без нарушена дълбока и запазена, до леко смутена повърхностна сетивност. Установен е наличен кръвоток в артериалната и венозна системи на засегнатия крайник доплерсонографски. Не са установени трофични промени. Класифицирани са в **Стадий 1 и 2а по R-B-E (фиг. 7; фиг. 8).**



Фигура 7. Линеино графично изображение на усреднените стойности на Креатин киназата и МВ фракцията инициално, преди реваascularизационната процедура и в последващите дни до референтни нива.

Инициално регистрираните стойности за СРК са ≤ 1000 U/l. СРК МВ не надвишава 7% от общата ензимна активност през целия период на мониторинга. Регистрира се спад в нивата на СРК и СРК МВ непосредствено след реваascularизацията. До 2-то денонощие стойностите са в референтни граници.



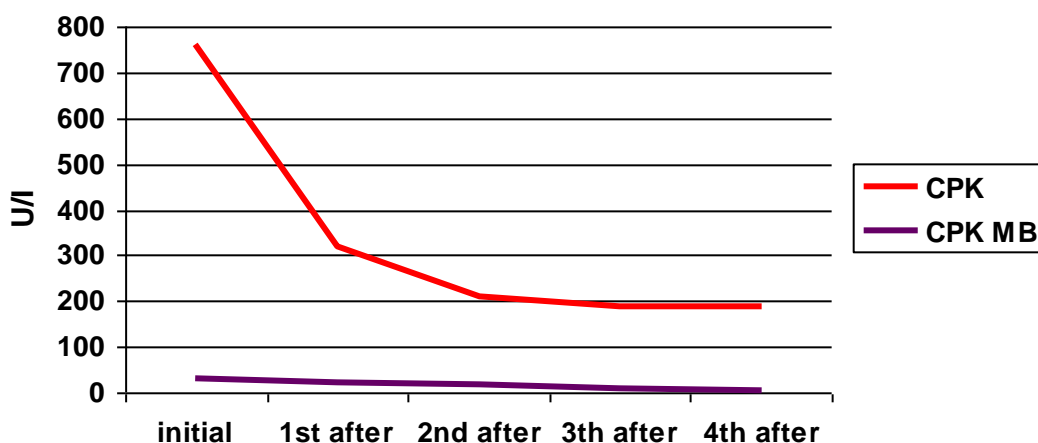
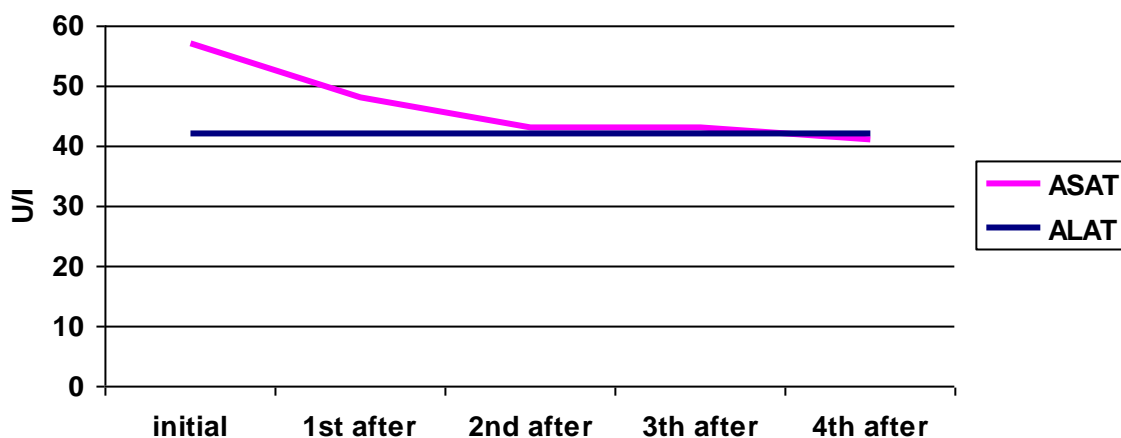
Фигура 8. Инициални нива и делеважия в стойностите на Трансаминазите след навременна реваascularизация и периоперативен марж в стойностите на серумния Mb.

Средно регистрираните инициално нива на ASAT са над референтните стойности, двуцифрени, а ALAT е в референтни граници. ASAT/ALAT индексът е позитивен, но < 2.0 предоперативно. Индексът спада като абсолютни стойности и между 3ти и 4ти следоперативен ден е ≤ 1.0 , поради обратния тренд в нивата на ASAT. Серумният Mb варира в референтни граници с лек позитивен марж периоперативно.

Всички реваascularизирани крайници в тази подгрупа са преживели без остатъчни нарушения във функцията им. Всички пациенти са преживели острия съдов инцидент.

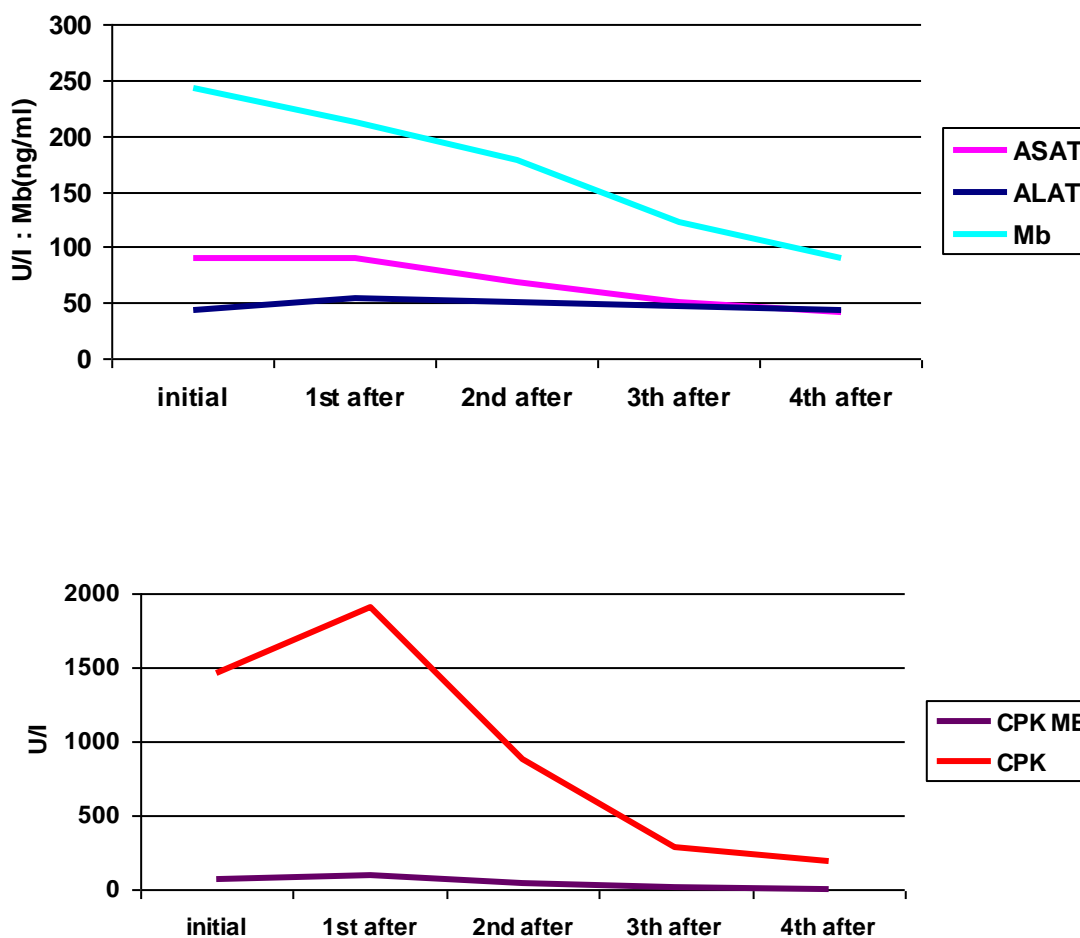
В тази група са включени и **9** на брой пациенти получили артериална съдова травма, без отчленяване на крайник, изолирана или комбинирана в резултат на инцидент, развили ОАНДК.

Демонстрирани са инициално измерените стойности и динамичните промени в мониторираните показатели, проконтролирани в процеса на лечението в рамките на ИДП и РДП. На фигури 9 и 10 са представени графики оразяващи динамиката на СРК, СРК МВ, АСАТ, АЛАТ, АСАТ/АЛАТ индекса и серумния Мб за нагледност и демонстративност на корелацията между клиничния ход, тенденциите в динамиката и крайния изход от лечението.



Фигури 9 и 10. Динамика при реваскуларизирани пациенти, след травматично нараняване на съдовете и ОАНДК, съхранили крайниците си без нарушение във функцията, преценени в стадий 2а по клиничната класификация на R-B-E 1997г.

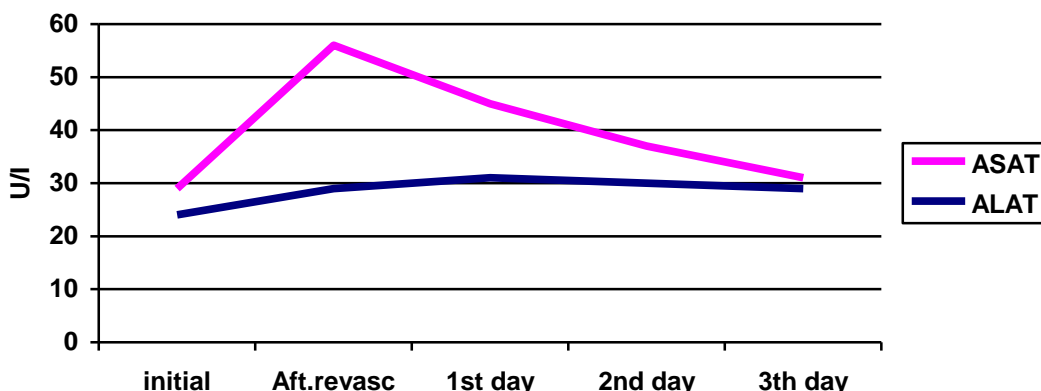
Инициалните стойности на СРК са ≤ 1000 U/I, ASAT е горнограничен или малко над горна граница, ALAT е в референтни граници, ASAT/ALAT индексът е < 2.0 , СРК МВ под 7% от СРК. Бърз и стабилен обратен тренд след реваскуларизация до референтни стойности.

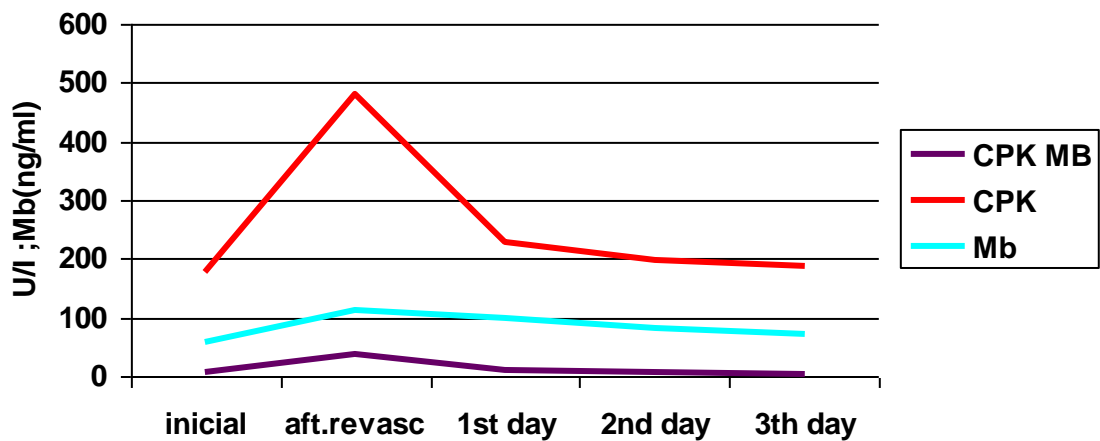


Фигури 11 и 12: Демонстрира динамиката и тенденциите в стойностите на мониторираните показатели при 2-ма успешно реваскуларизирани пациенти с положителен инициално РДП и 2b стадий по R-V-E, запазили крайниците си. Настъпили са трайни увреди във функцията им. Развили са трайна, тежка постисхемична контрактура на von Volkmann.

Реваскуларизацията е осъществена при **позитивен** РДП. Стойностите на СРК са четирицифрени, $>1000\text{U/I}$, ASAT е бил над горногранични стойности ($>50\text{U/I}$), ALAT - горнореферентен или леко над реф. граници, ASAT/ALAT индексът е бил ≥ 2.0 . Mb е умерено повишен, а СРК Mb не надвишава 7%. Непосредствено след реваскуларизация тенденцията е към лека елевация в стойностите на всички показатели до края на 1^{-то} денонощие, като след това настъпва бърз обратен тренд. Позитивния инициално РДП носи информация за наченала ИТЛ в малки тъканни зони, най-вероятно в предния тибиален компартмант, което се потвърждава по-късно от типа на функционалната увреда (плантарна флексия и еквинизация). Интензивната терапия позволява крайника да се запази с тежки функционални увреждания (**Приложение 1**).

В подгрупа 1.1. са представени **4-ма** пациенти с пълно или частично отчленени крайници, но с цялостно компроментиран артериален и венозен кръвоток. Отражена е динамиката в мониторираните показатели предоперативно, после измерените стойности до 60 минути след пълната реваскуларизация на отчленената част и еднократно дневно до референтни стойности. При всички крайниците са преживели без следоперативни усложнения (**фиг. 13; 14**).





Фигури 13 и 14. Динамика в показателите от РДП инициално и след реинплантацията, при преживелите крайници.

Предоперативно се регистрират нормални стойности на всички мониториращи показатели. Това е така, защото отчленената част в която неминуемо настъпва тъканна хипоксия и исхемия е **напълно „изключена”** от общата циркулация и метаболитите от клетъчната обмяна не постъпват в нея.

Стойностите измерени непосредствено след пълната реваскуларизация показват тенденция към непосредствена, значителна елевация поради **„включването”** на отчленената част към общата циркулация. При всички преживели крайници CPK е повишена, но не е надвишавал 1000U/I, ASAT е бил в референтни граници, горнограничен или малко над горнограничните стойности. ALAT е бил в норма, ASAT/ALAT индексът е бил >1.0, но винаги <2.0. Mb е регистрирал периперативен позитивен марж в рамките на референтни граници, с бърз обратен тренд за 36-48 часа, а CPK MB не е надвишавал 7% от общата ензимна активност. **Стадий 2а** по R-B-E et al. класификацията е установен след реинплантацията. В следващите дни от мониторинга стойностите се характеризират с устойчив обратен тренд. Крайниците са възстановили функцията си без тъканни лезии.

➤ **Описателна статистика**

Таблицы 6, 7, 8, 9 и 10.

ASAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ASAT i	49	65,96	60,00	24,39	45,00	167,00
ASAT1	49	46,65	48,00	4,61	40,00	57,00
ASAT2	49	40,43	41,00	1,90	37,00	44,00
ASAT3	49	36,49	36,00	1,70	33,00	41,00
ASAT4	49	31,88	32,00	1,20	30,00	34,00

ALAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ALAT i	49	36,92	38,00	6,24	26,00	56,00
ALAT1	49	37,35	37,00	5,55	28,00	55,00
ALAT2	49	36,29	37,00	4,30	28,00	48,00
ALAT3	49	34,45	34,00	3,81	28,00	47,00
ALAT4	49	33,18	33,00	3,46	28,00	46,00

Asat/Alat	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Asat/Alat i	49	1,77	1,72	0,36	1,23	3,27
Asat/Alat 1	49	1,27	1,28	0,17	0,80	1,59
Asat/Alat 2	49	1,13	1,08	0,14	0,81	1,43
Asat/Alat 3	49	1,07	1,06	0,13	0,77	1,32
Asat/Alat 4	49	0,97	0,97	0,11	0,65	1,21

CPK	N	Mean	Median	SD	Min	Max
CPK i	49	1724.33	1608.00	803.51	1002	4929
CPK1	49	298,00	299,00	53,94	198,00	401,00
CPK2	49	198,59	201,00	18,78	156,00	261,00
CPK3	49	179,00	181,00	10,24	145,00	190,00
CPK4	49	179,47	180,00	10,66	145,00	198,00

Mb	N	Mean	Median	SD	Min	Max
MB i	49	124,06	66,00	201,91	55,00	890,00
MB1	49	75,29	70,00	17,98	67,00	169,00
MB2	49	65,98	66,00	1,57	64,00	69,00
MB3	49	60,57	61,00	1,63	57,00	63,00
MB4	49	52,55	52,00	2,68	48,00	60,00

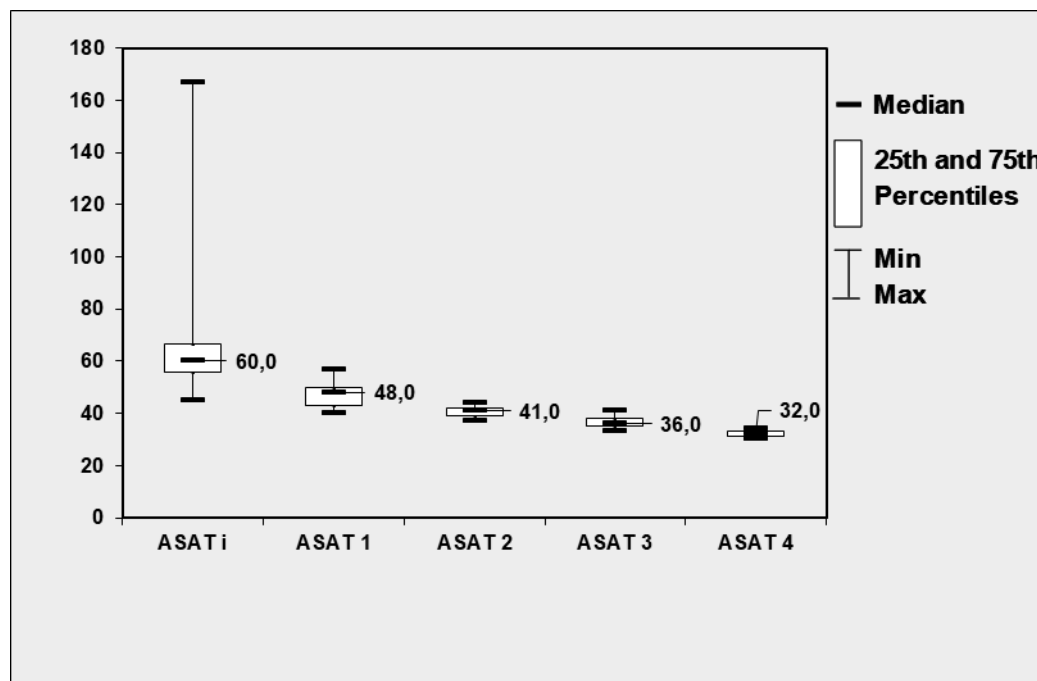
Сравнителен анализ

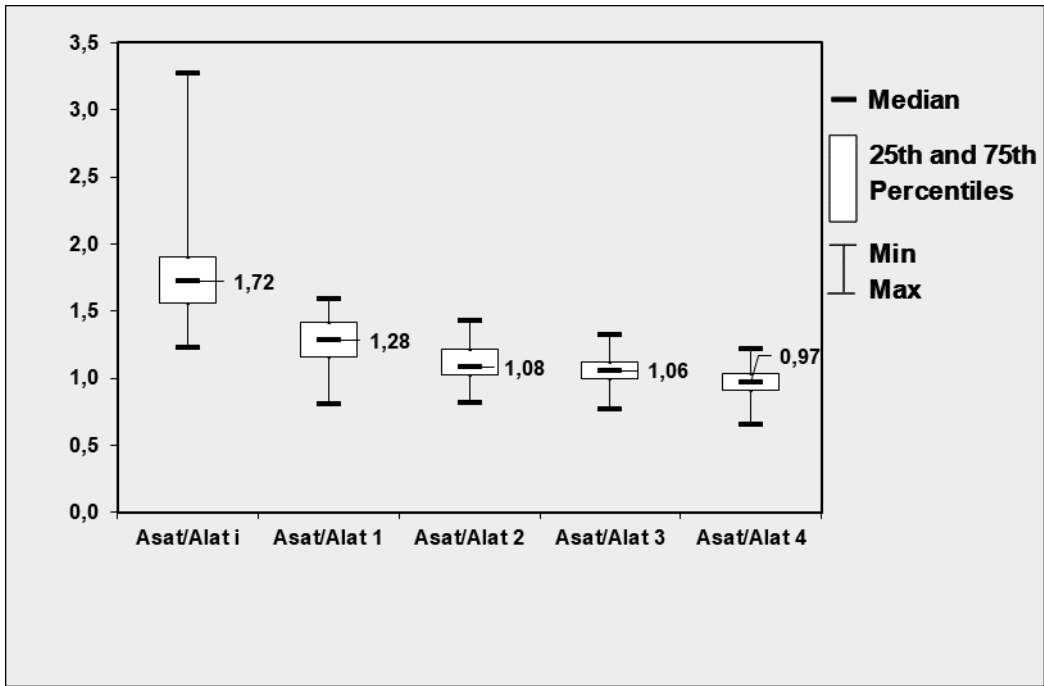
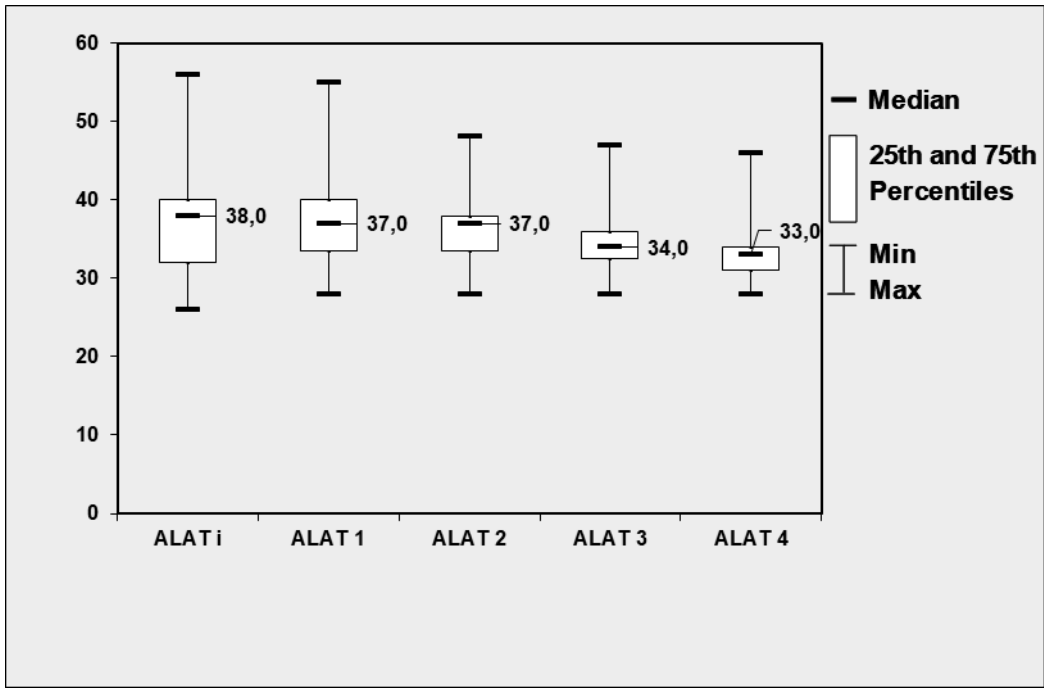
Таблица 11.

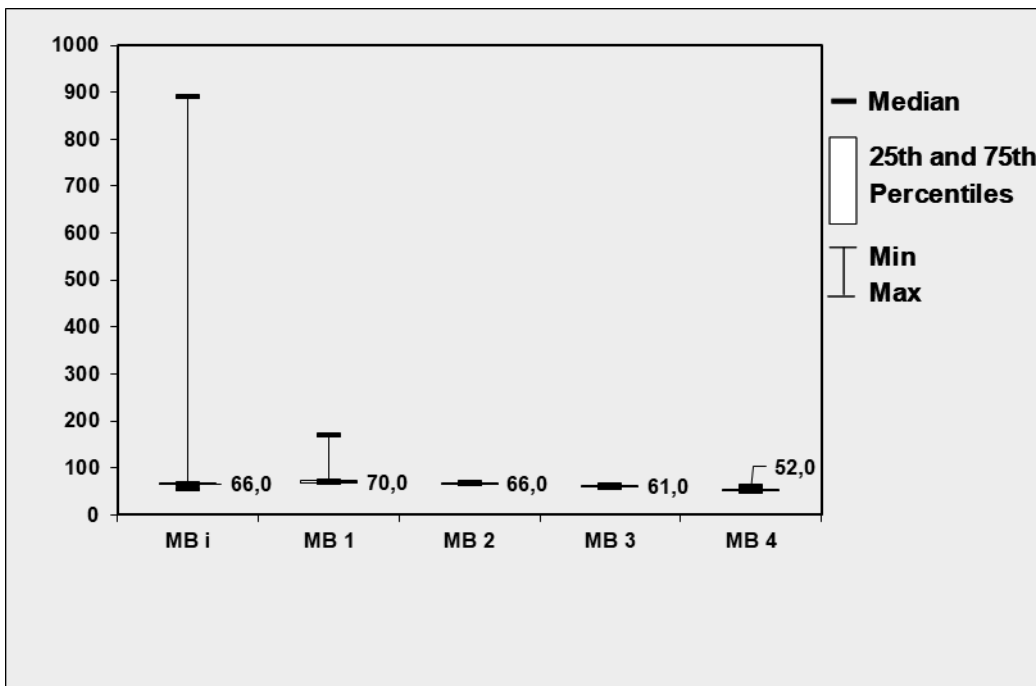
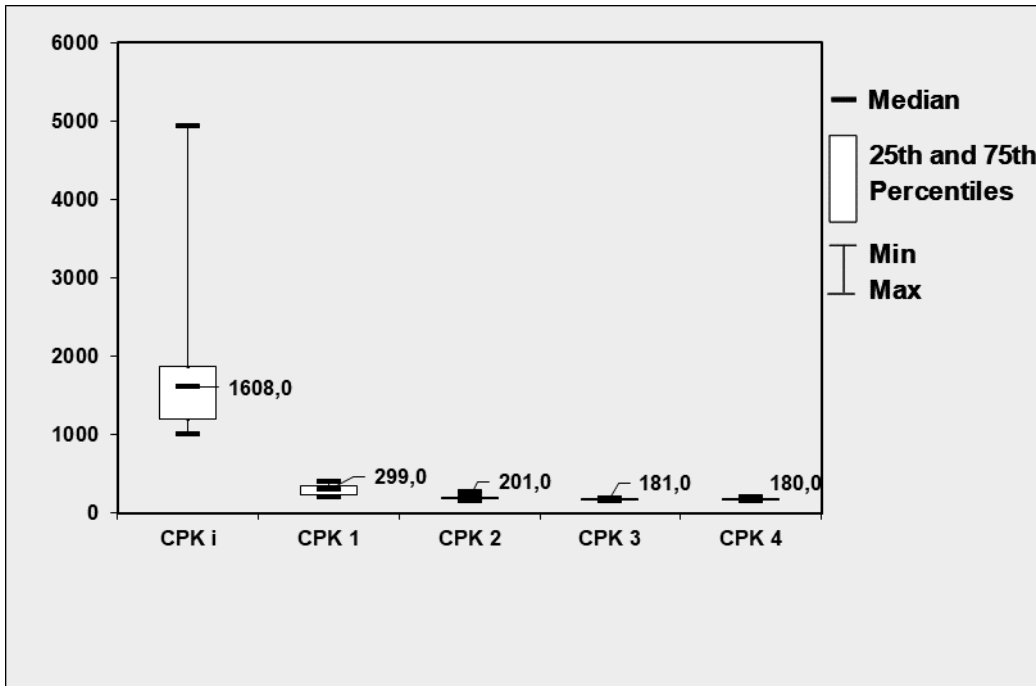
Показател	Сравнения			
	i vs 1	i vs 2	i vs 3	i vs 4
	p	p	p	p
ASAT	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ALAT	0,062	0,292	<0,001	<0,001
Asat/Alat	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CPK	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Mb	<0,001	0,349	<0,001	<0,001

Графично представяне

Фигури 15, 16, 17, 18 и 19.







➤ **Съгласуваност между лабораторната констелация и клиничния стадии**

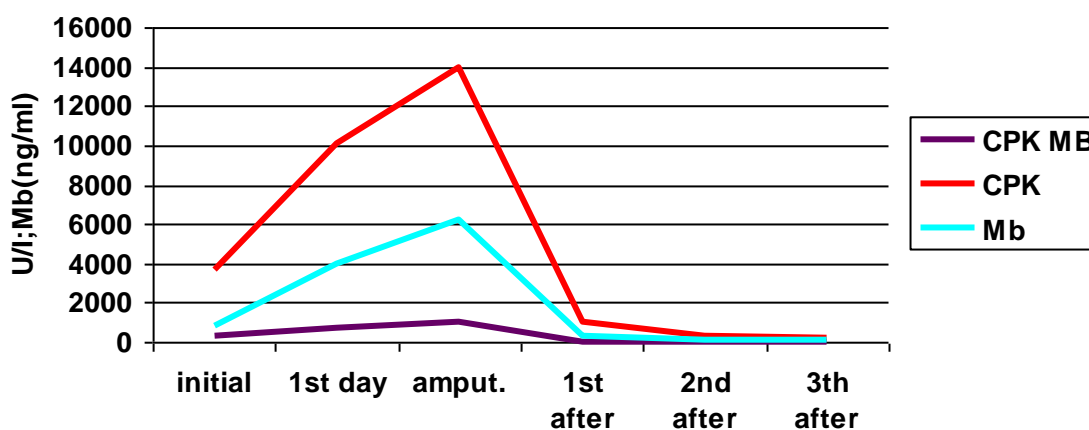
Таблица 12.

Лабораторна констелация	Клиничен стадии		
	Стадий 2а	Стадий 2б	Общо
Исхемия (CPK \geq 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \leq 50; Mb \leq 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; CPK Mb, $<$ 7%)	45	0	45
Лезионна констелация (CPK $>$ 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \geq 50; Mb $>$ 70; ASAT/ALAT $>$ 2.0; CPK Mb, $<$ 7%)	0	4	4
Общо	45	4	49

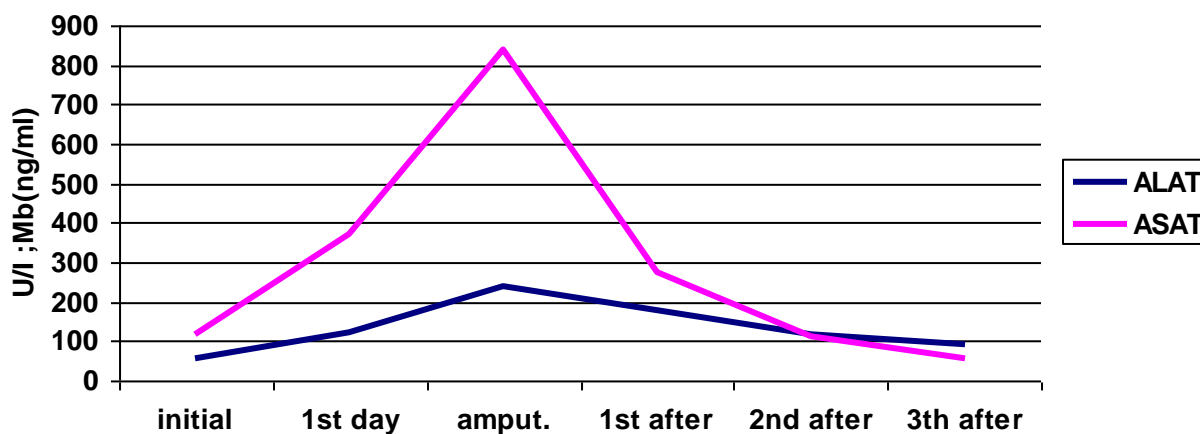
каппа = 1,00, p $<$ 0.001

ПОДГРУПА 1.2.: Коренно различни стойности, динамика и корелативни зависимости се проследяват при пациенти, **80** на брой, с напреднала в клиничен аспект остра артериална недостатъчност в крайниците. При тях момента на ОАО остава неизвестен или е над 5-6 часа. При прегледа е установена липса на артериален пулс в крайника, промени в повърхностната и дълбока сетивност и в различна степен проявена неврологична симптоматика, с нарушена функция на засегнатите крайници, оценени в клиничен **стадий 2b** по R-B-E. et al. (Приложение2).

Инициалните стойности на мониторираните показатели, предоперативно (преди реваскуларизацията), както и последвалото им проследяване са показали трайна тенденция към устойчива елевация, до последвала ампутация, а при неоперираните до леталния изход. Периодът след реваскуларизация е съпътстван от поредица реобтурации и опити за повторни реваскуларизации. При всички е бил налице остър компартмант синдром (ACS) в засегнатия крайник преди ампутацията. След осъществена, по жизнени индикации ампутация на оптимално ниво се наблюдава характерния обратен тренд в стойностите. В деня на ампутация всички са оценени в **2b-3 Стадий** по R-B-E (фиг. 20; 21).



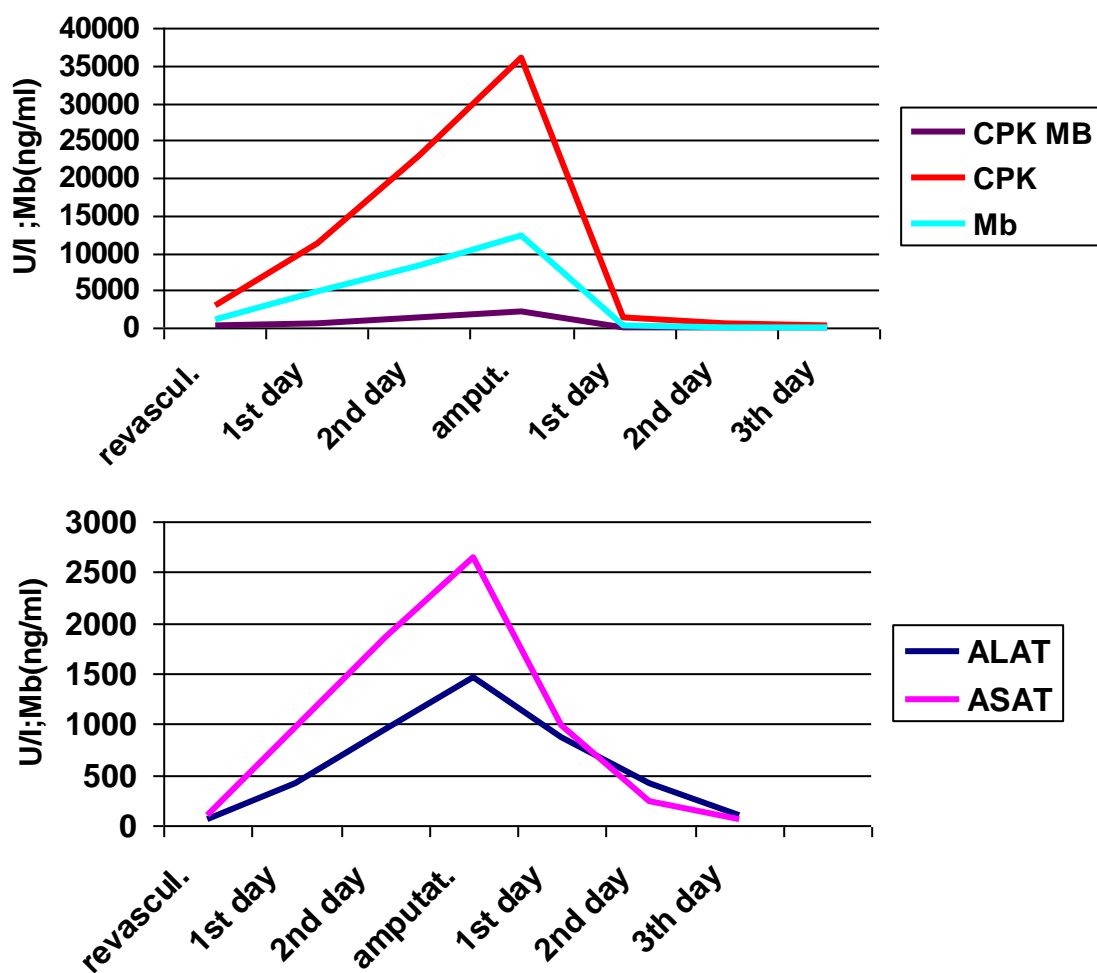
Фигура 20. Динамика на Креатин киназата, СК МВ фракцията и серумния Мб.



Фигура 21. Динамика и корелативни зависимости между Трансаминазите в рамките на РДП.

При всички инициалните изследвания са показали четирицифрен СРК, много $>1000\text{U/L}$. ASAT е бил над референтни стойности, ALAT е бил в няколко от случаите горнограничен, а в останалите повишен. Във всички случаи ASAT/ALAT индексът инициално е бил >2.0 , често силно позитивен. Mb е бил над референтни стойности, с позитивна динамика до ампутацията. СРК Mb не е надвишавал 7% от общата ензимна активност. Регистрирана е бърза делевация в стойностите след ампутация на оптимално ниво на всички мониториращи показатели от РДП. След ампутация на оптимално ниво ASAT/ALAT индексът се характеризира с бърз обратен тренд, като минава през стойности $=1.0$, а после става <1.0 , поради по бързата делевация в стойностите на ASAT и по-бавната обратна тенденция в стойностите на ALAT (**Приложение 3**).

3-ма от пациентите от подгрупа 2, с лезия в аортната бифуркация оценени в клиничен **стадий 2b**, са били успешно реваскуларизирани на неизвестен етап от началото на ОАО, при позитивен РДП. **В условие на проходими магистрални артерии и периферен пулс следоперативно, при оптимална антикоагулантна терапия**, мониторингът е показал силно позитивна динамика в проследяваните показатели, при наличие на I/R усложнение по типа „no reflow” феномен. Осъществена е двустранна бедрена ампутация на трети следоперативен ден, поради драстично високи стойности и влошаване на общото състояние, с прояви на остра бъбречна дисфункция (**фиг. 22; 23**).

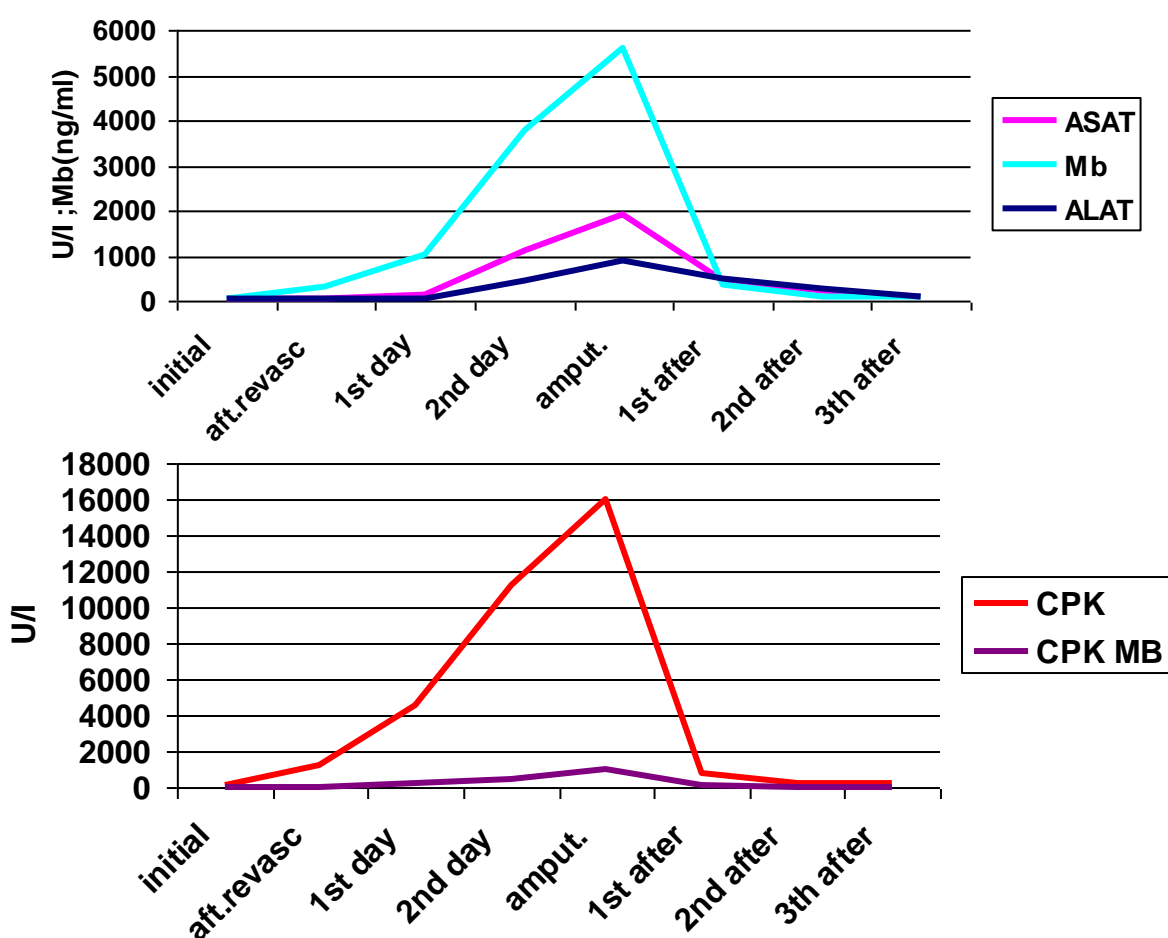


Фигури 22 и 23. Характерна динамика и корелативни зависимости между мониторираните параметри от РДП при успешна, но късно осъществена реваскуларизация, с развитие на тежко I/R (исхемия/реперфузионно) усложнение с ACS (остър компартмант синдром) и исхемична тъканна лезия.

Показателите след реваскуларизация се характеризират с бърза елевация в стойностите до деня, в който се осъществява животоспасяваща ампутация. Високите стойности на ASAT са последвани от бърз позитивен тренд в стойностите на ALAT. Достигат четирицифрени нива, като ASAT/ALAT индексът инициално е >2.0 , впоследствие става силно позитивен, поради по-бързата елевация в стойностите на ASAT, а след това намалява в абсолютни стойности в резултат на бързо покачващия се ALAT, при трайно висок ASAT. След ампутация се установява обратен тренд, поради по-бърза делевация в стойностите на ASAT. ASAT/ALAT индексът намалява и на 1-2 денонощие става $=1.0$, а след това <1.0 . CPK в деня на ампутация е в максимални стойности

до 36.000U/l. CPK MB е в стойности до 7% от CPK. Mb достига стойности в деня на ампутацията до 12000 ng/ml. Регистрира се бърза обратна корелативна тенденция в динамиката след ампутация на оптимално ниво, при всички показатели от РДП.

В тази подгрупа са представени и късно реваскуларизирани пациенти с отчленени крайници, **3-ма** на брой, развили реперфузионни (I/R) усложнения. Мониторингът е провеждан инициално, след реваскуларизацията, до ампутация и еднократно дневно след това до референтни стойности (фиг. 24; 25).



Фигури 24 и 25. Демонстрирана е динамиката на проследяваните показатели при 3ма пациенти с късно реинплантирани крайници, при които в следоперативния период са настъпили усложнения (I/R) в отчленените участъци.

Предоперативно изследваните стойности са идентични с тези в групата на „преживелите отчленени крайници” от подгрупа 1.1, поради същите причини ("изключен" от общата циркулация крайник). Непосредствено след реваскуларизацията стойностите на мониторираните параметри са показали значителна разлика, като нива и последваща тенденция в динамиката. СРК е бил $>1000\text{U/L}$, с бърза позитивна динамика до момента на ампутация, където са регистрирани стойности около 200 пъти над горнограничните и бърза делевация след ампутация.

След реваскуларизацията ASAT е бил над горнограничните стойности с бърза елевация, като в деня на ампутация са регистрирани стойности над 30 пъти над инициалните. Обратен тренд след ампутация до референтни стойности в 3^{-то} денонощие.

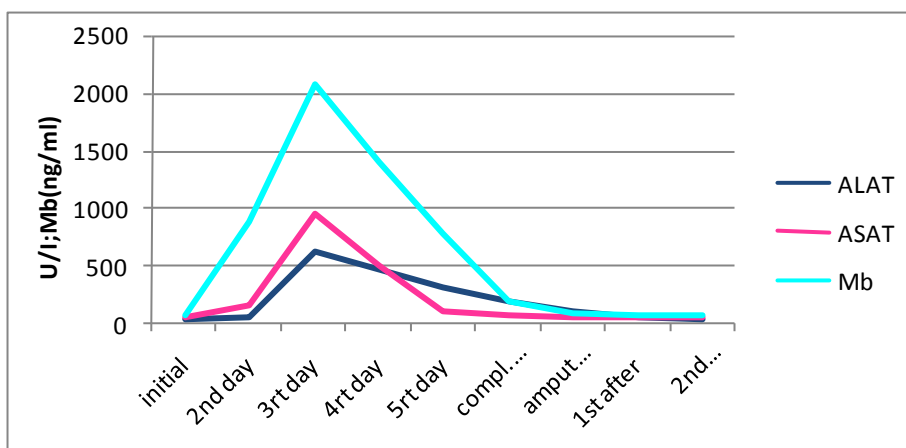
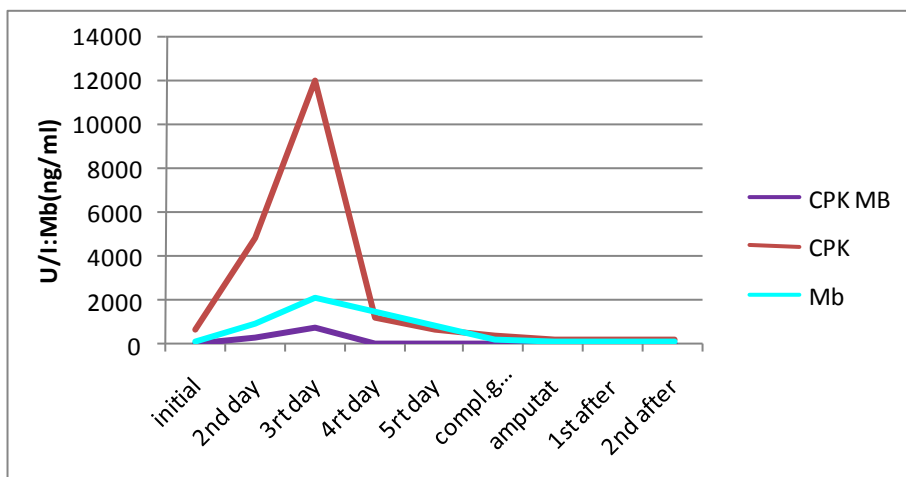
ALAT е бил горнограничен или над горна граница, двуцифрен, с динамична елевация до ампутацията и по-бавна от ASAT делевация в последващия период.

ASAT/ALAT индексът е бил при всички >2.0 след реваскуларизацията, с бърза позитивна динамика, като в деня на ампутацията е бил >3.0 . Бърза делевация в абсолютните му стойности, като преминава през 1.0, в стойности <1.0 , поради по-бързия обратен тренд в стойностите на ASAT и по-бавния при ALAT.

Стойности над горнограничните при Mb се установяват при ASAT/ALAT индекс ≥ 2.0 и СРК $>1000\text{U/L}$, като максимумът е регистриран преди ампутация-средно 100 пъти над инициално регистрираните в конкретния случай. Бърза делевация след ампутация и референтни стойности до 48^{ия} час. СРК Mb не надвишава 7% от общата ензимна активност през целия период на мониторинга.

Интересни тенденции и различен дизайн на графиката се наблюдава при **6-ма** пациенти от подгрупа 1.2. с неуспешна реваскуларизация след ОАО и късно осъществена ампутация след оформена исхемична гангрена с демаркация.

Всички те са с ОАО в инфраингвиналния сегмент. Сравнително по- умерения клиничен ход, поради по- малката по обем зона засегната от ТИ е станал причина за забавената ампутация на крайника. Проведена е интензивна консервативна терапия и активен мониторинг на ТИ с много интересни резултати, представени на (фиг. 26; 27).



Фигури 26 и 27. Динамика на Креатин киназата, ASAT, ALAT и серумния Mb в подгрупа 1.2 до оформяне на "комплетна гангрена" с демаркация и след това.

Дизайнът на графиките е много характерен. Той много напомня този при пациентите развили ОАНДК и ампутирани на оптимално ниво. При тях в деня на ампутация е измерен пикът на ензимна активност в U/l на СРК, СРК МВ, АСАТ, АЛАТ и в ng/ml Mb. Непосредствено след това показателите бележат бърз обратен тренд до референтни стойности във 2^{po}-3^{to} денонощие.

Тук се откроява една основна разлика и тя е, че регистрираме аналогичен пик и типични като при ампутация обратни тенденции, без такава да е осъществена. Разликата е в динамиката и тенденцията в стойностите на Mb. Инициалните стойности са идентични. На 2^{po}- 3^{to} денонощие се регистрират пикови стойности на всички мониторирувани показатели от РДП, след което настъпва бърза обратна тенденция. Патологичната ензимната активност на СРК, СРК МВ, АСАТ и АЛАТ намалява рязко, като след още 2-3 денонощия са в референтни граници. АСАТ/АЛАТ индексът следва характерните тенденции, като при всички мониторирувани пациенти развили ОАНДК с ТИ и ИТЛ. От силно позитивен за сметка на бързата елевация на АСАТ и по- бавната на АЛАТ, АСАТ/АЛАТ индексът преминава през стойности ≤ 1.0 и бележи траен спад поради по- бавната делевация на АЛАТ. Крайниците на този етап са с напълно загубена функция, тежки температурни разлики, мраморираност и булозни, кожни лезии. Доплерсонографията отчита наличен, магистрален венозен кръвоток доплерсонографски. Пациентите са оценени в 3 стадий по R-B-E. Единствено стойностите на серумния Mb остават трайно високи за още известно време (около 1 денонощие), след което се характеризират с бърз обратен тренд до референтни.

При оглед се установява ясна демаркационна линия. Установява се доплерсонографски **липса на магистрален венозен кръвоток в крайника**. Стадий на завършена и преживяна исхемична гангрена - „**комплетна гангрена**”. Обратната тенденция в ензимната активност и спад на показателите се обяснява с липса на клетъчна функция и метаболизъм. Персистиращите високи стойности на Mb са в резултат на ИТЛ и все още наличен венозен кръвоток в засегнатия

крайник. Обратния тренд в стойностите на Mb е в корелация с настъпилата магистрална венозна тромбоза и **изключването** на крайника от общата циркулация - защитен механизъм (Приложение 4).

➤ **Описателна статистика**

Таблицы 13, 14, 15, 16 и 17.

ASAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ASAT i	80	323,01	119,00	328,16	80,00	1000,00
ASAT1	80	977,94	381,00	951,06	285,00	3012,00
ASATa	80	1761,25	850,50	1441,96	690,00	4210,00
ASAT1a	80	289,96	278,50	74,97	188,00	859,00
ASAT2a	80	108,56	110,50	9,11	85,00	131,00
ASAT3a	80	53,46	53,50	3,60	46,00	64,00

ALAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ALAT i	80	108,01	56,00	89,71	37,00	319,00
ALAT1	80	413,28	125,00	475,26	101,00	1989,00
ALATa	80	730,19	246,00	771,99	178,00	2450,00
ALAT1a	80	221,88	185,00	68,85	159,00	423,00
ALAT2a	80	136,63	119,00	30,04	100,00	199,00
ALAT3a	80	86,30	87,00	4,94	70,00	94,00

Asat/Alat	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Asat/Alat i	80	2,57	2,31	0,65	1,45	4,07
Asat/Alat 1	80	2,83	2,97	0,50	1,45	4,15
Asat/Alat a	80	3,13	3,37	0,77	1,51	4,71
Asat/Alat 1a	80	1,36	1,47	0,27	0,67	2,14
Asat/Alat 2a	80	0,83	0,92	0,19	0,47	1,11
Asat/Alat 3a	80	0,62	0,62	0,06	0,52	0,78

CPK	N	Mean	Median	SD	Min	Max
CPK i	80	4094,59	3801,50	1498,18	1000,00	7020,00
CPK1	80	11246,94	10222,00	2644,77	6781,00	16800,00
CPKa	80	17486,96	14085,00	7064,29	9090,00	40089,00
CPK1a	80	964,79	978,00	66,88	790,00	1190,00
CPK2a	80	307,51	301,50	40,86	233,00	416,00
CPK3a	80	206,19	206,00	19,30	177,00	301,00

Mb	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Mb i	80	1685,66	797,50	1537,60	69,00	4650,00
Mb1	80	4497,40	4031,00	1168,32	2098,00	7020,00
Mba	80	8319,05	6198,00	3755,58	4390,00	16230,00
Mb1a	80	328,50	328,50	71,73	234,00	859,00
Mb2a	80	119,04	111,00	30,59	81,00	200,00
Mb3a	80	69,84	68,00	7,49	57,00	101,00

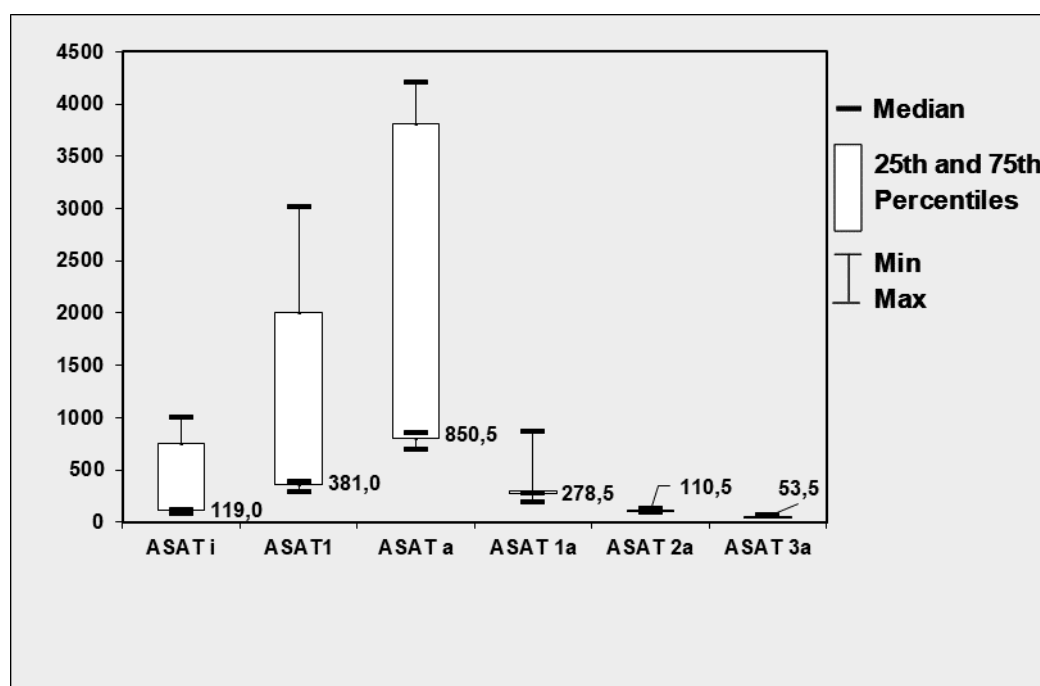
Сравнителен анализ

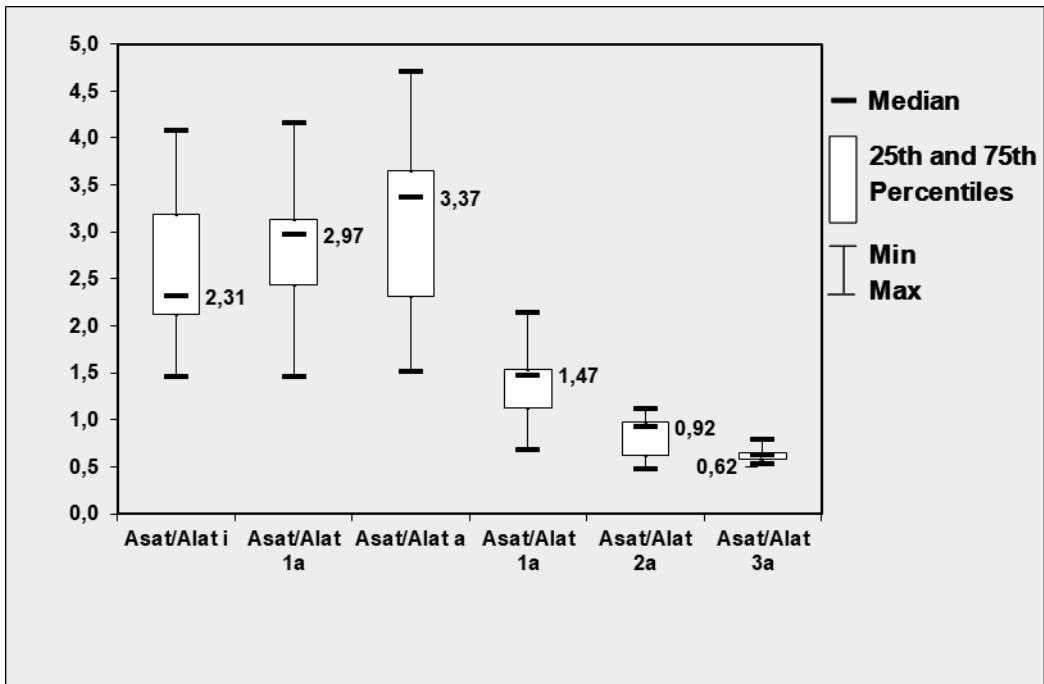
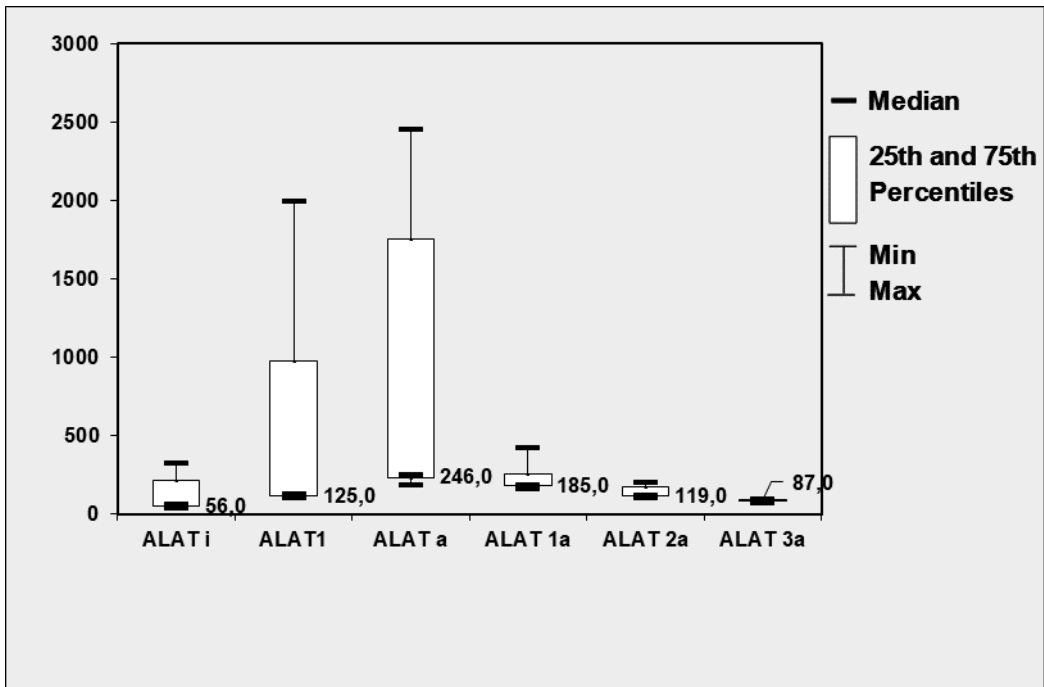
Таблица 18.

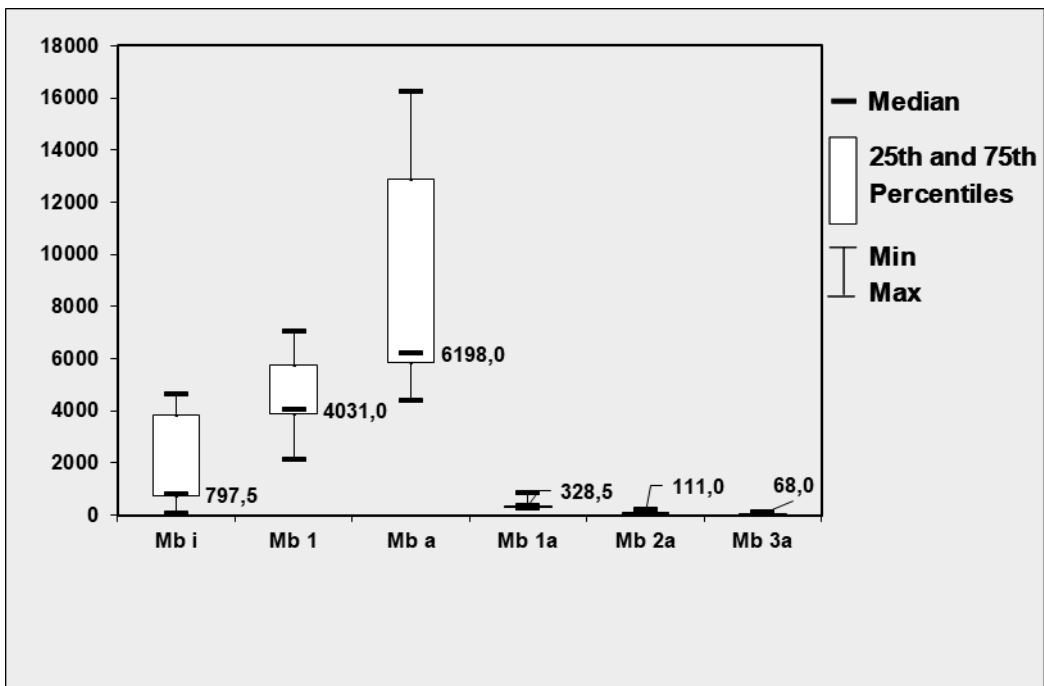
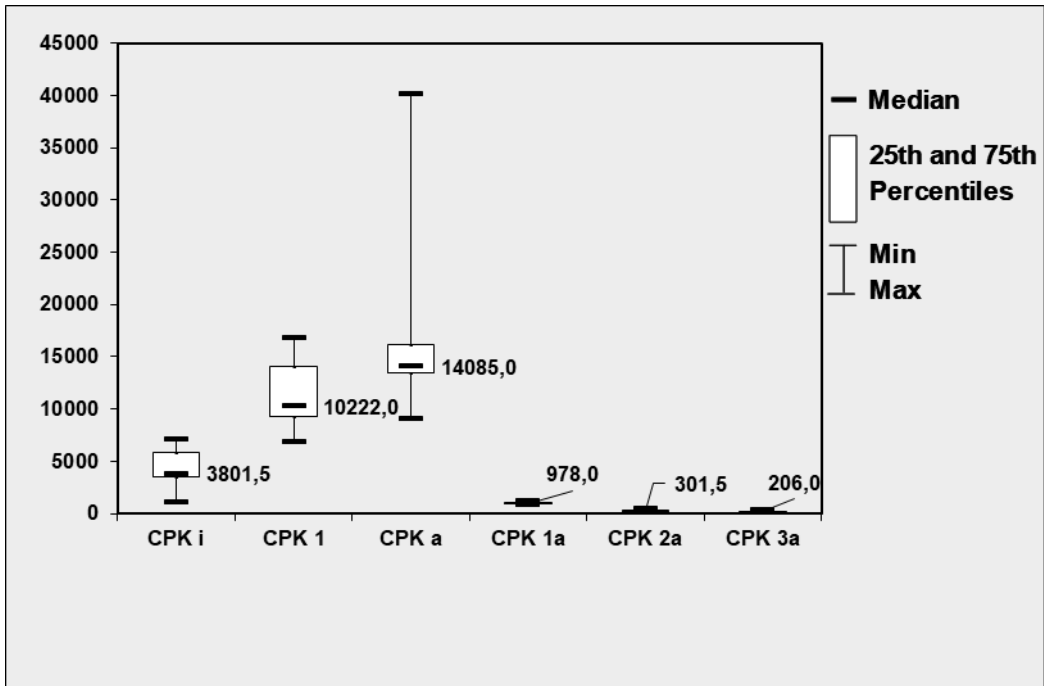
Показател	Сравнения				
	i vs 1	i vs a	i vs a1	i vs a2	i vs a3
	p	p	p	p	p
ASAT	<0,001	<0,001	0,874	<0,001	<0,001
ALAT	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,908
Asat/Alat	0,087	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CPK	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Mb	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Графично представяне

Фигури 28, 29, 30, 31 и 32.







➤ **Съгласуваност между лабораторната констелация и клиничния стадии**

При първичната диагностика

Таблица 19.

Клиничен стадии	Стадий 2а	Стадий 2б	Общо
	Лабораторна констелация		
Исхемия (CPK \geq 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \leq 50; Mb \leq 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; CPK Mb, $<$ 7%)	4	0	4
Лезионна констелация (CPK $>$ 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \geq 50; Mb $>$ 70; ASAT/ALAT $>$ 2.0; CPK Mb, $<$ 7%)	0	50	50
Исхемична гангрена (CPK $>$ 1000; ASAT $>$ 50; ALAT $>$ 50; Mb $>$ 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; може и да е \leq 1.0 в процеса на делевация; CPK Mb, $<$ 7%)	0	4	4
Общо	4	54	58

карра = 0.642, p $<$ 0.001

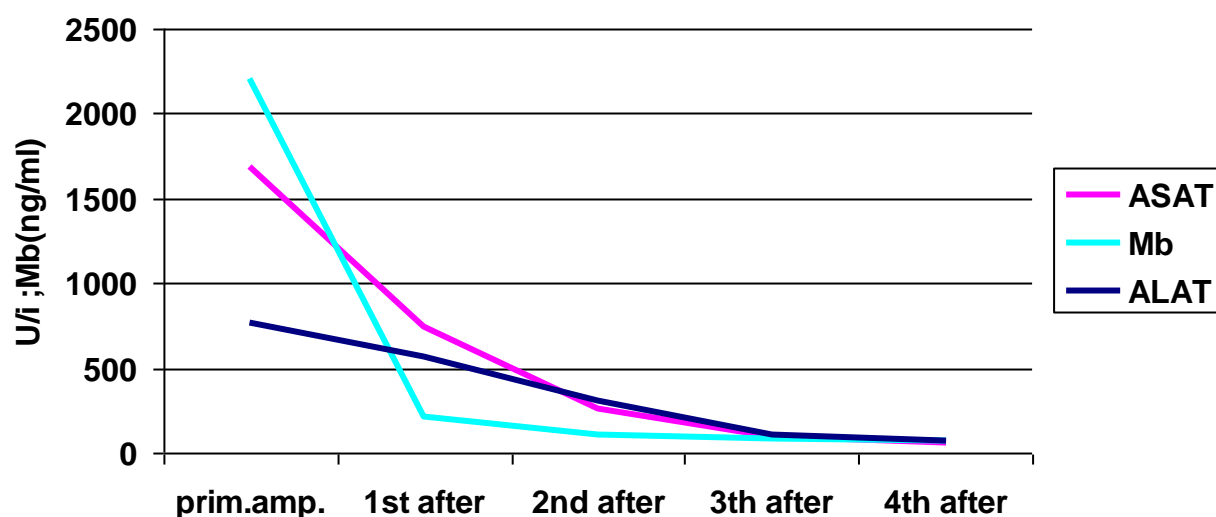
При третата диагностика

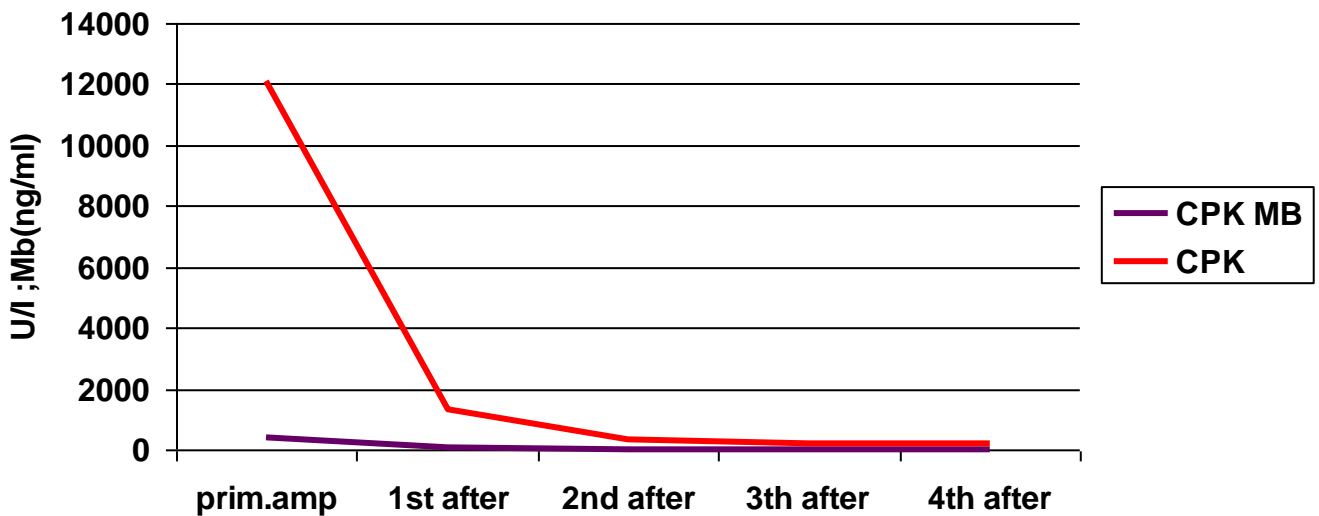
Таблица 20.

Клиничен стадии	Стадий 2б	Стадий 3	Общо
	Лабораторна констелация		
Лезионна констелация (CPK $>$ 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \geq 50; Mb $>$ 70; ASAT/ALAT $>$ 2.0; CPK Mb, $<$ 7%)	73	0	73
Исхемична гангрена (CPK $>$ 1000; ASAT $>$ 50; ALAT $>$ 50; Mb $>$ 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; може и да е \leq 1.0 в процеса на делевация; CPK Mb, $<$ 7%)	0	7	7
Общо	73	7	80

карра = 1,00, p $<$ 0.001

ПОДГРУПА 1.3.: Характерна е динамиката в стойностите на показателите при пациенти с ОАНДК, които са непосредствено, първично ампутирани (**36** на брой). При оценка на локалния статус е установена липса на артериален пулс, функциолеза на крайника, липса на дълбока сетивност, значителни температурни разлики, промени в цвета (марморираност), налице са били шестте пета (**6Ps**). Липсвали са данни за тромбоза на магистралните венозни съдове (наличен доплеров сигнал). При някои са установени повърхностни тъканни лезии (булозна епидермолиза). Не е била налична демаркация. Оценени са по клиничната класификация на R-B-E et al. в напреднал **2b** и **3** стадий (фиг. 33; 34).



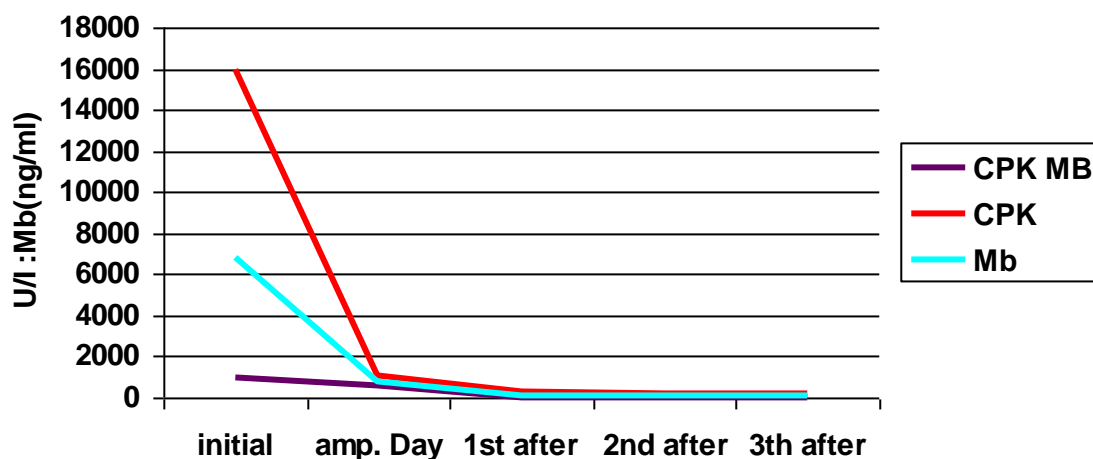


Фигури 33 и 34. Инициални стойности и следоперативен тренд на мониторираните показатели до референтни стойности след първична ампутация на оптимално ниво при силно позитивен РДП.

Инициално са регистрирани патологични стойности на показателите, при всички, в тясна корелативна зависимост помежду им и с клиничната проява на ОАНдК. CPK много над 1000U/I, петцифрен, с бърза делевация след ампутация до референтен за ≈ 48 часа. ASAT силно повишен, понякога четирицифрен, ALAT е силно повишен. ASAT/ALAT индексът е бил силно позитивен, >3.0 или <2.0 при силно повишени стойности на двата показателя, с обратен тренд следоперативно. Mb над 120 пъти над референтните стойности и бърза делевация след ампутацията. CPK MB не надвишава 7% от общата ензимна активност. Макроскопската находка при дисекция на крайниците след ампутация е била исхемична гангрена с характерен изглед и цвят на мускулната тъкан. Всички пациенти са преживяли **(Приложение 5), (Приложение 6)**.

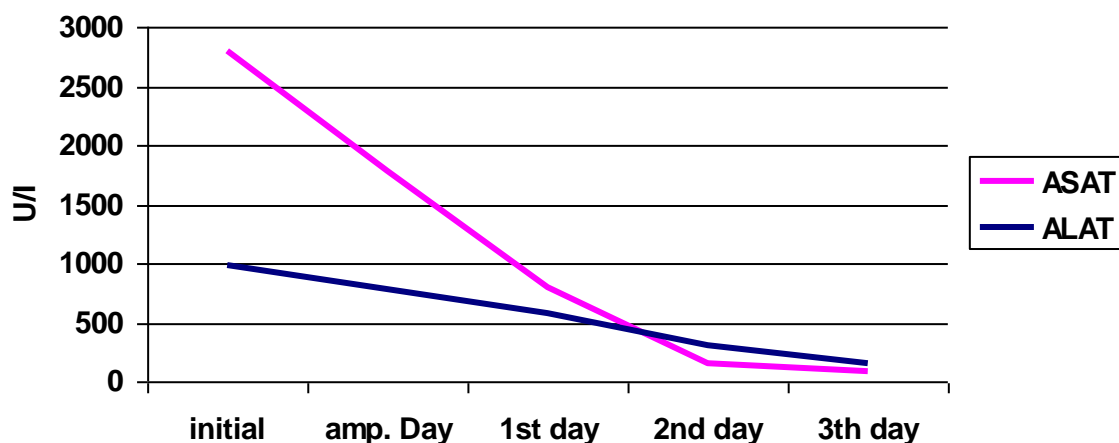
В подгрупа 1.3. се представят и пациенти с тежка клинична форма на ДВТ с масивен напрегнат тъканен оток в засегнатите крайници и ACS. Стадий 3 на ТИ по R-B-E. Налични са били тежки повърхностни тъканни лезии (Приложение 7).

Динамиката на мониторираните показатели при приема, след осъществена по жизнени индикации ампутация на крайник или до леталния изход са демонстрирани на **фигури 35; 36; 37** и **таблица 21**.



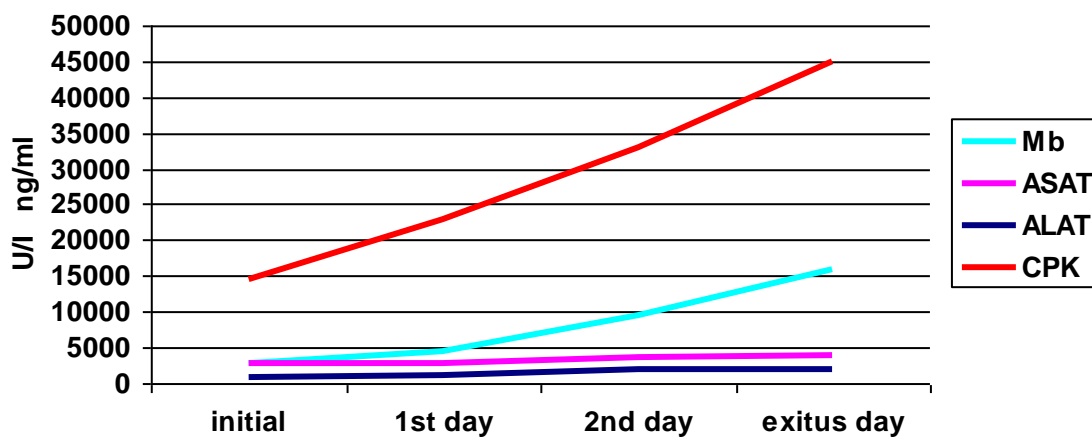
Фигура 35. Динамика на CPK, CPK MB и серумния Mb инициално, в деня на ампутацията и в три последващи дни до референтни стойности.

CPK е петцифрен, серумния Mb в стойности надвишаващи 90 пъти горнограничния. Регистрира се рязка делевация в стойностите непосредствено в деня на ампутация на оптимално ниво до референтни в края на 2-3 денонощия.



Фигура 36. Динамика в стойностите на ASAT и ALAT.

ASAT и ALAT инициално са в стойности съответно над 50 и над 20 пъти над горнограничните. Бележат бърз обратен тренд след ампутация и в следващите дни на мониторинга. Делевацията в стойностите на ALAT е значително по-бавна, което моделира ASAT/ALAT индекса. Инициално той е >3.0 , с тенденция за бърз обратен марж. Минава през стойности $=1.0$ на 2ро денонощие до стойности <1.0 , характерно за всички мониторирани.



Фигура 37. Демонстрира динамиката на мониторираните показатели при пациенти с тежка илиофеморална или на долна празна вена ДВТ, които са ампутирани едностранно, поради високото ниво на обтурация контралатерално.

Преживяли са двама. Всички останали са починали в рамките на две денонощия с картина на ОБН с анурия и генерализирана интоксикация. СРК достига нива 250 пъти над горнограничните, ASAT 100 пъти, ALAT 60 пъти, Mb в стойности 16000 ng/ml (228 пъти). ASAT/ALAT индекса е силно позитивен в началото, като в последствие намалява за сметка на бърза елевация в стойностите на ALAT при трайно висок ASAT. Регистрирани са тежки тъканни увреди (епидермолиза с кожна некроза) още при приема на пациентите- данни за ИТЛ.

Таблица 21. Ниво на венозна обтурация и изход от лечението при ДВТ.

Ниво на обтурация	Долна празна вена	Илиофеморална ДВТ двустранна	Илиофем + феморопол.	Илиофеморална едностранна
Ампутирани	0	0	1	2
Неоперир.	1	2	0	2
Починали	1	2	1	2

➤ **Описателна статистика**

Mean – средна аритметична

Median - медиана

SD – стандартно отклонение

Min – минимална стойност

Max – максимална стойност

Таблицы 22, 23, 24, 25 и 26.

ASAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ASAT i	56	1976,50	1991,00	1242,59	698,00	5002,00
ASAT1	56	297,55	286,00	38,87	199,00	408,00
ASAT2	56	111,48	112,00	8,37	94,00	131,00
ASAT3	56	52,45	53,00	3,32	46,00	60,00

ALAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ALAT i	56	751,77	898,00	562,63	135,00	2287,00
ALAT1	56	319,55	351,50	142,17	159,00	612,00
ALAT2	56	117,34	118,00	6,09	100,00	132,00
ALAT3	56	86,45	87,00	4,20	79,00	94,00

Asat/Alat	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Asat/Alat i	56	3,08	3,03	0,85	1,93	5,87
Asat/Alat 1	56	1,10	0,92	0,40	0,52	1,70
Asat/Alat 2	56	0,95	0,96	0,05	0,80	1,07
Asat/Alat 3	56	0,61	0,61	0,04	0,52	0,69

CPK	N	Mean	Median	SD	Min	Max
CPK i	56	17077,36	14120,00	8250,56	11230,00	46329,00
CPK1	56	940,07	968,50	89,59	699,00	1190,00
CPK2	56	308,93	301,50	39,58	239,00	401,00
CPK3	56	203,00	205,00	12,29	179,00	233,00

Mb	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Mb i	56	7128,89	6017,50	3407,74	4028,00	16230,00
Mb1	56	319,96	319,00	37,32	234,00	408,00
Mb2	56	102,29	102,50	10,89	85,00	123,00
Mb3	56	68,07	68,00	5,13	57,00	81,00

Сравнителен анализ

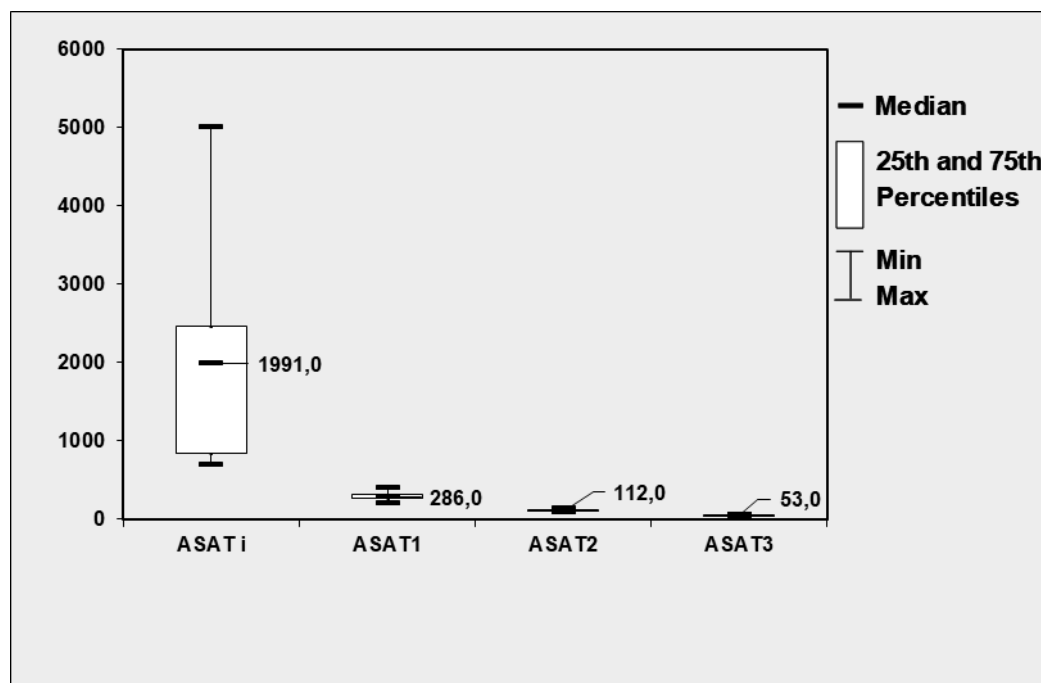
(Сравнени са стойностите при първичната диагностика и следващите измервания при различни точки от времето)

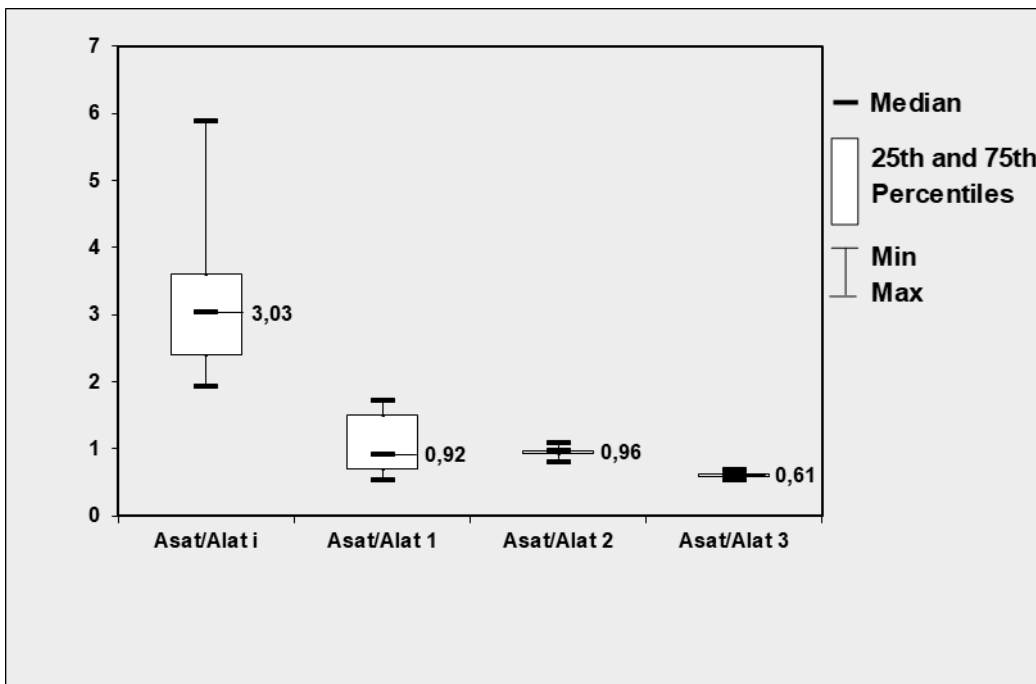
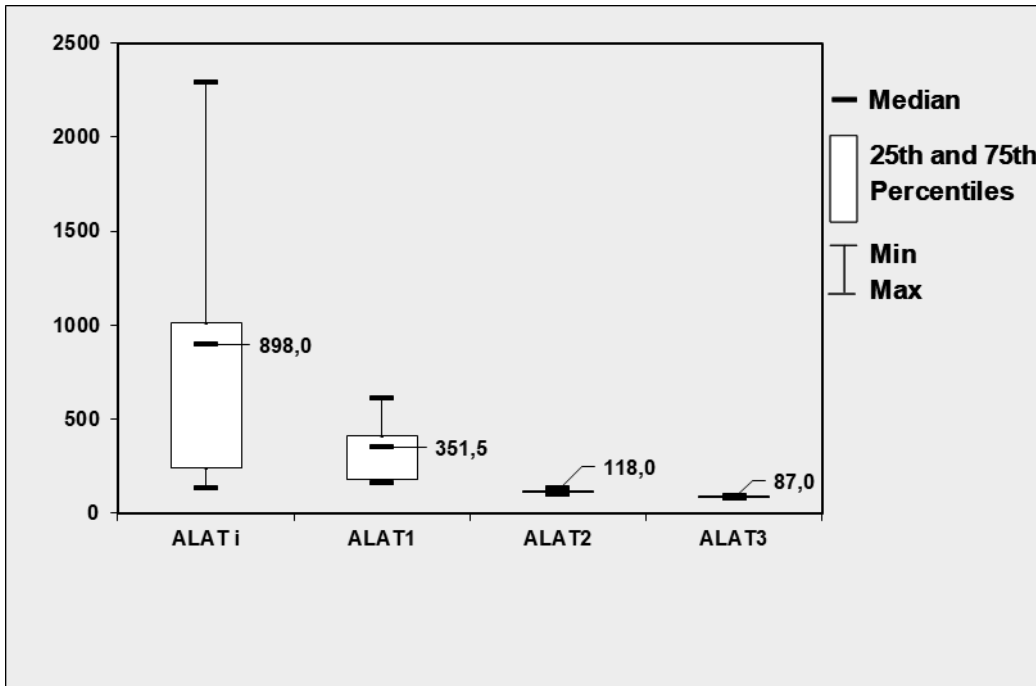
Таблица 27.

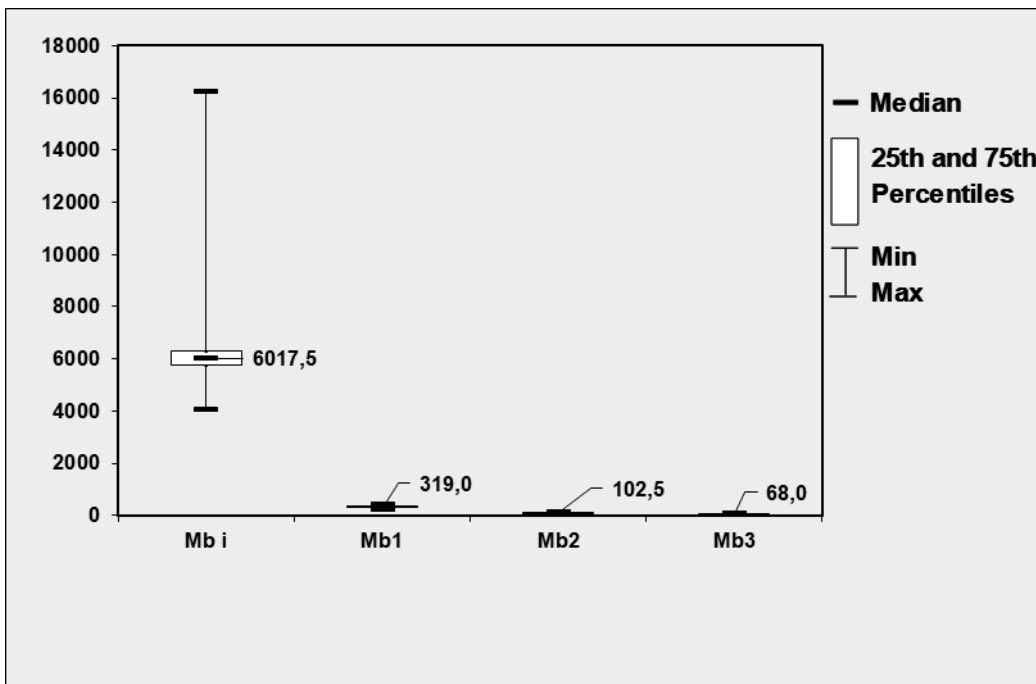
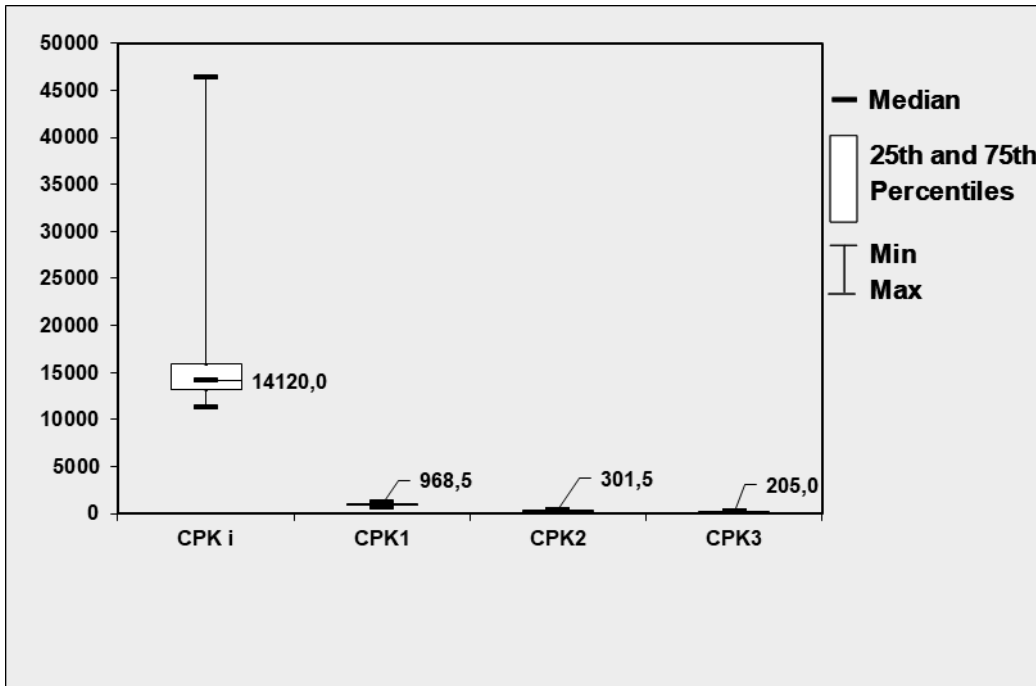
Показател	Сравнения		
	i vs 1	i vs 2	i vs 3
	p	p	p
ASAT	<0,001	<0,001	<0,001
ALAT	<0,001	<0,001	<0,001
Asat/Alat	<0,001	<0,001	<0,001
CPK	<0,001	<0,001	<0,001
Mb	<0,001	<0,001	<0,001

Графично представяне

Фигури 38, 39, 40, 41 и 42.







➤ **Съгласуваност между лабораторната констелация и клиничния стадий**

При първичната диагностика

Таблица 28.

Клиничен стадий	Стадий 2b	Стадий 3	Общо
	Лабораторна констелация		
Лезионна констелация (CPK>1000; ASAT>50; ALAT≥50; Mb >70; ASAT/ALAT>2.0; CPK MB,<7%)	49	5	54
Ишемична гангрена (CPK>1000; ASAT>50; ALAT>50; Mb >70; ASAT/ALAT<2.0;може и да е ≤1.0 в процеса на делевация; CPK MB,<7%)	0	2	2
Общо	49	7	56

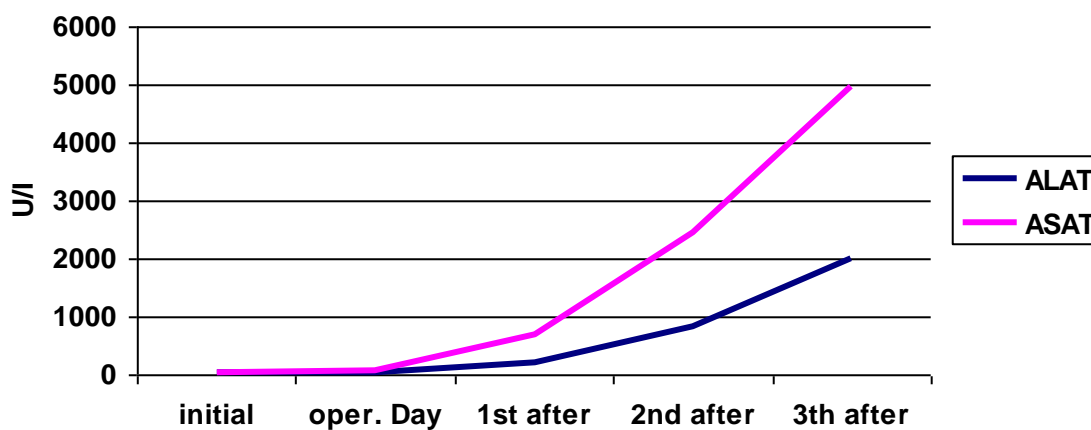
каппа = 0.412, p<0.001

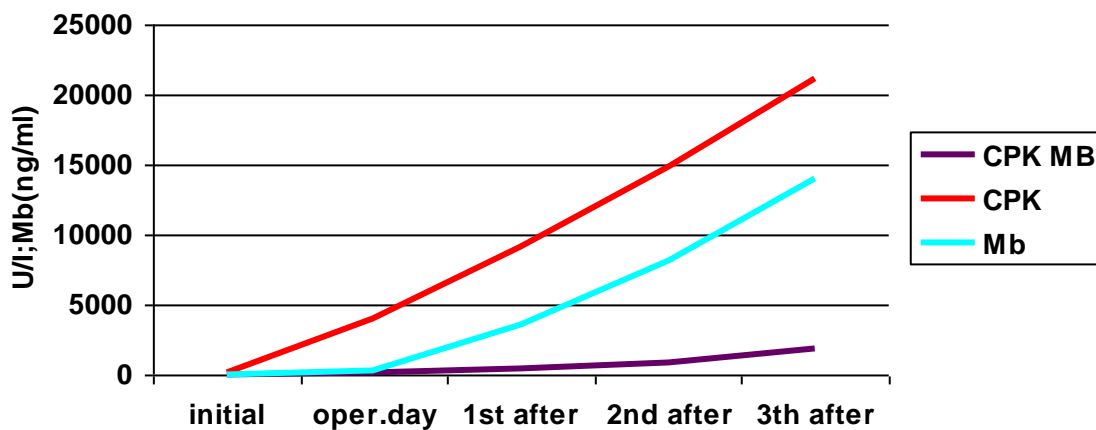
ГРУПА 2:

Общото в групата е, че началото на острия съдов инцидент е известно. Мониторингът е стартирал непосредствено в началото и е продължил до леталния изход, давайки добра представа за характеристиките на динамиката на мониторираните параметри. Изходът в групата е идентичен. Мониториран е целият процес на развитие на тъканната исхемия в крайниците.

Представени са **36** пациенти. **11** от тях са с операция за отстраняване на инфектиран, проходим артериален графт, с непосредствено провокирана ОАНд в крайниците без последвала реваскуларизация (**Приложение 8**).

20 са с ОАО и ОАНдК след планова съдова, графтинг или ендоваскуларна реконструкция по повод хронична артериална недостатъчност в аортоилиачния или илиофеморалните сегменти. При тях не се е отдала последваща реваскуларизация. Тъканната исхемия и в двата случая е прогресирала в масивна исхемична тъканна лезия, обхващаща големи анатомични области, изключващи възможността за ампутация на оптимално ниво. Последвала е ОБН и смърт от генерализирана интоксикация. **Предоперативните стойности на показателите, при всички са в референтни граници.** В деня на операцията (отстраняване на графта или неуспешна реваскуларизация), в двукратно изследване се регистрира бърза елевация в стойностите на мониторираните показатели (**фиг. 43; 44**).





Фигури 43 и 44. Демонстрира динамиката в мониторираните показатели от РДП, инициално, в деня на операцията и в следоперативните дни до леталния изход.

Картината на ОАНд в крайниците е преминала през всички етапи на клиничния ход (от **Стадий 1-2а-2б** до **3** по R-B-E 1997г.). Промените в крайниците, като клиничен стадий са съпоставяни с динамиката в стойностите на мониторираните показатели.

При $CPK > 200$ и $< 1000 U/I$, където ASAT е референтен, ALAT референтен, ASAT/ALAT индексът е < 2.0 , серумният Mb е в норма ($\leq 70 ng/ml$). Крайниците са със запазена функция, по- бледа кожа, без значителна температурна разлика. Запазена е повърхностната и дълбока сетривност, наличен кръвоток в артериалната и венозна мрежа (**Стадий 1** по R-B-E).

При $CPK \geq 1000 U/I$, където ASAT е $> 50 U/I$, ALAT е в референтни граници, ASAT/ALAT е < 2.0 , Mb остава референтен или горнограничен ($\leq 70 ng/ml$). CPK MB не надвишава 7% от ензимната активност на CPK. Крайниците са с бледа кожа, температурна разлика, запазена дълбока сетивност, умерено смутена повърхностна. Функцията е смутена, но не значително компроментирана, наличен е кръвоток в магистралните съдове (клиничен **стадий 2а** по R-B-E).

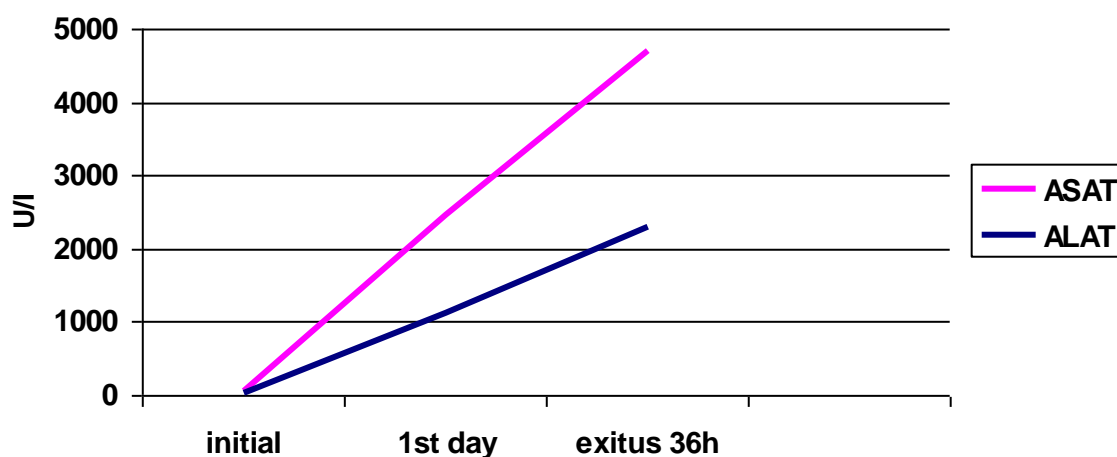
При $CPK > 1000 U/I$, повишен ASAT ($> 50 U/I$), където ALAT е горнограничен или над референтните граници и ASAT/ALAT индекс ≥ 2.0 с бърза позитивна динамика, Mb напуска референтната граница ($> 70 ng/ml$), с

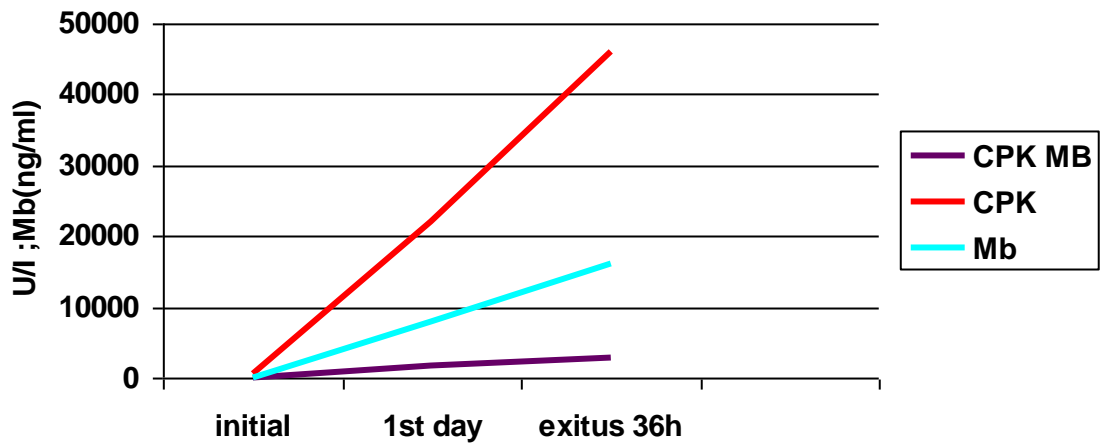
тенденция за бърза елевация в стойностите. Установява се мраморираност на кожата, значителна температурна разлика, липса на повърхностна и смутена дълбока сетивност, тежко нарушение във функцията до липсваща такава. Регистрира се забавен кръвоток в магистралните венозни съдове (**Стадий 2b**). Регистрират се тежки промени в хомеостазата.

Стадий 3 по R-B-E клиничната класификация е регистриран при 4ма в групата претерминално. При нито един от останалите пациентите не е установена видима тъканна лезия и липса на магистрален венозен кръвоток доплерсонографски, поради настъпил летален изход.

4-ма от пациентите са диагностицирани с ОАО на аортната бифуркация, двете илиачни, двете бедрени артерии и на две бедрени артерии с артерия на горен крайник (мултифокална емболия). **1** е с тежка съдова травма след нападение от хищни животни (**Приложение 9**).

Не са реваскуларизирани. Ишемията е обхванала обширни тъканни зони., Регистрирани са драстични стойности на мониторираните показатели в рамките на 3 проследявания за 36 часа, когато е настъпил летален изход от тежка интоксикация в условие на остра бъбречна недостатъчност с анурия (**фиг. 45; 46**).





Фигури 45 и 46. Бърз позитивен тренд в параметрите на всички мониторирувани показатели от РДП до леталния изход.

Предсмъртно ASAT, ALAT и серумния Mb са достигнали стойности приблизително 80-90 и 180 пъти над изходните. Нивата кореспондират с обема на исхемичната зона и обема на зоната, в която настъпва ИТЛ. CPK достига нива 260 пъти над горнограничните предсмъртно. CPK MB не надвишава 7% от общата ензимна активност.

36 от пациентите са починали с картината на ОБН с анурия и генерализирана интоксикация, при драстично високи стойности на мониторираните показатели антемортем. Всички са проследени и е отхвърлен остър коронарен или чернодробен инцидент.

Графтове и неоперирани Група 2

➤ **Описателна статистика**

Таблицы 29, 30, 31, 32 и 33.

ASAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ASAT i	34	37,06	39,00	5,06	26,00	44,00
ASAT op	34	68,50	70,00	10,62	51,00	90,00
ASATop1	34	94,21	91,00	11,35	79,00	130,00
ASAT1	34	824,50	834,50	32,73	764,00	881,00
ASAT2	34	2378,62	2381,00	287,33	1892,00	3012,00
ASAT3	34	3774,50	3940,00	416,47	2490,00	4210,00

ALAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ALAT i	34	35,65	38,00	5,02	26,00	41,00
ALAT op	34	38,50	39,50	6,55	26,00	50,00
ALAT op1	34	48,71	49,00	2,61	43,00	56,00
ALAT1	34	246,62	239,00	47,79	198,00	453,00
ALAT2	34	995,65	978,00	191,08	650,00	1657,00
ALAT3	34	1852,76	1869,00	319,88	1324,00	2879,00

Asat/Alat	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Asat/Alat i	34	1,07	1,01	0,26	0,67	1,69
Asat/Alat op	34	1,79	1,77	0,19	1,38	2,20
Asat/Alat op1	34	1,93	1,89	0,16	1,69	2,36
Asat/Alat 1	34	3,44	3,43	0,53	1,75	4,24
Asat/Alat 2	34	2,44	2,43	0,38	1,45	3,09
Asat/Alat 3	34	2,09	2,13	0,37	1,04	2,66

CPK	N	Mean	Median	SD	Min	Max
CPK i	34	178,44	181,00	11,85	145,00	190,00
CPK op	34	668,68	681,00	64,98	459,00	800,00
CPKop1	34	1137,06	1101,00	133,00	999,00	1609,00
CPK1	34	5921,91	5982,00	433,96	4901,00	7020,00
CPK2	34	14861,06	14804,50	839,34	13900,00	16800,00
CPK3	34	26042,85	27528,00	5343,18	12998,00	31563,00

Mb	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Mb i	34	57,94	58,00	6,88	44,00	69,00
Mb op	34	66,29	66,00	3,81	56,00	76,00
Mbop1	34	66,29	66,00	3,81	56,00	76,00
Mb1	34	3936,50	3992,50	314,08	2980,00	4650,00
Mb2	34	5956,47	5993,50	421,21	4980,00	7020,00
Mb3	34	13905,56	13980,00	845,74	12560,00	16230,00

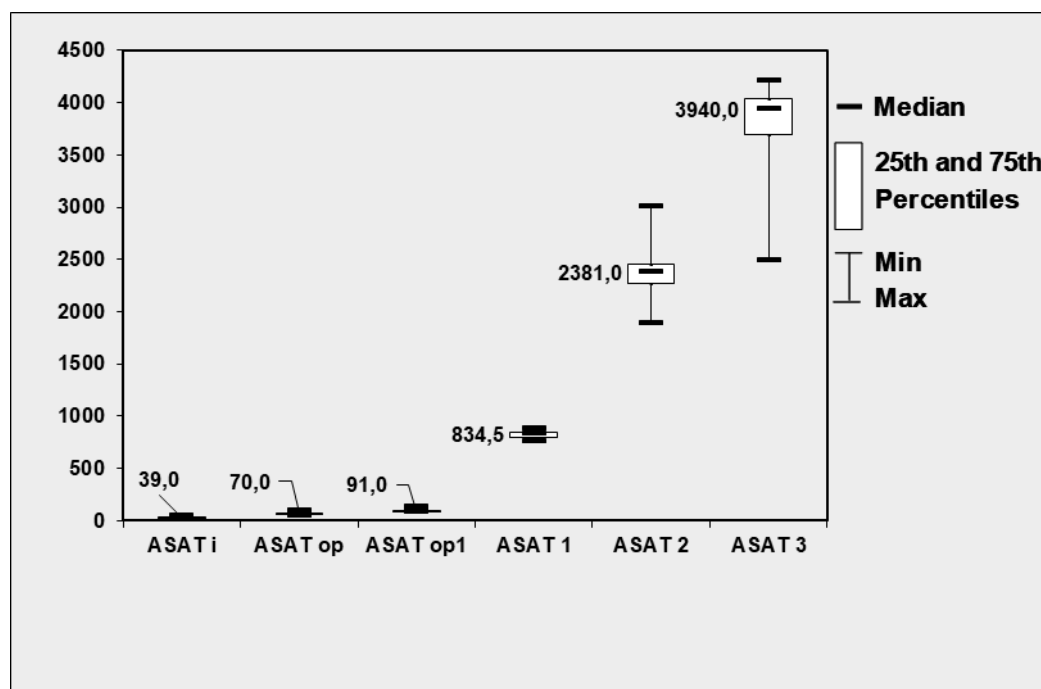
Сравнителен анализ

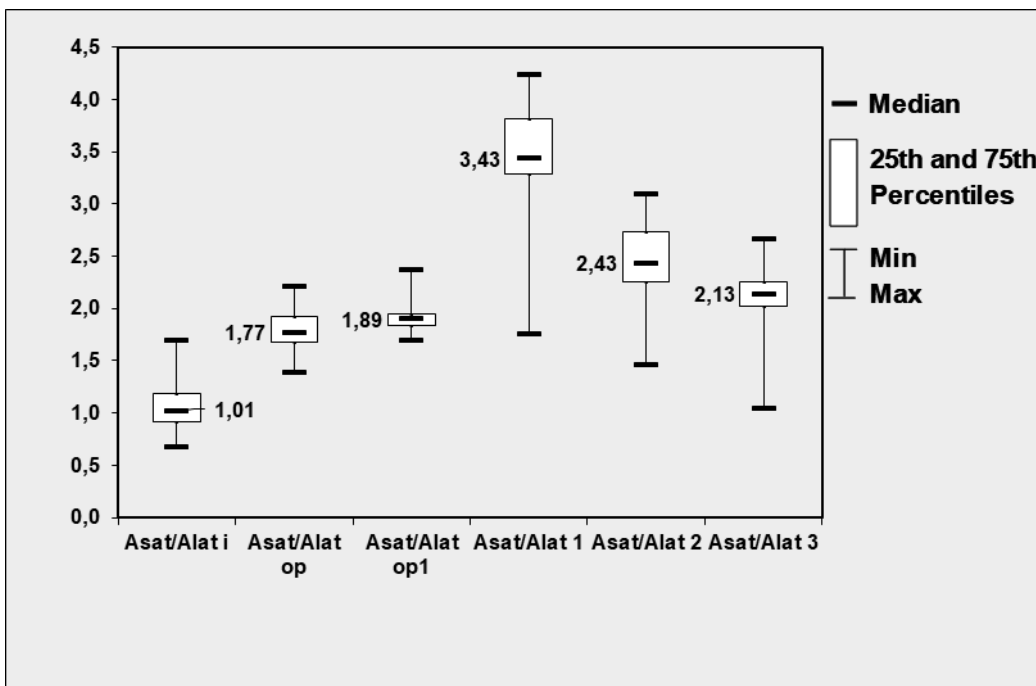
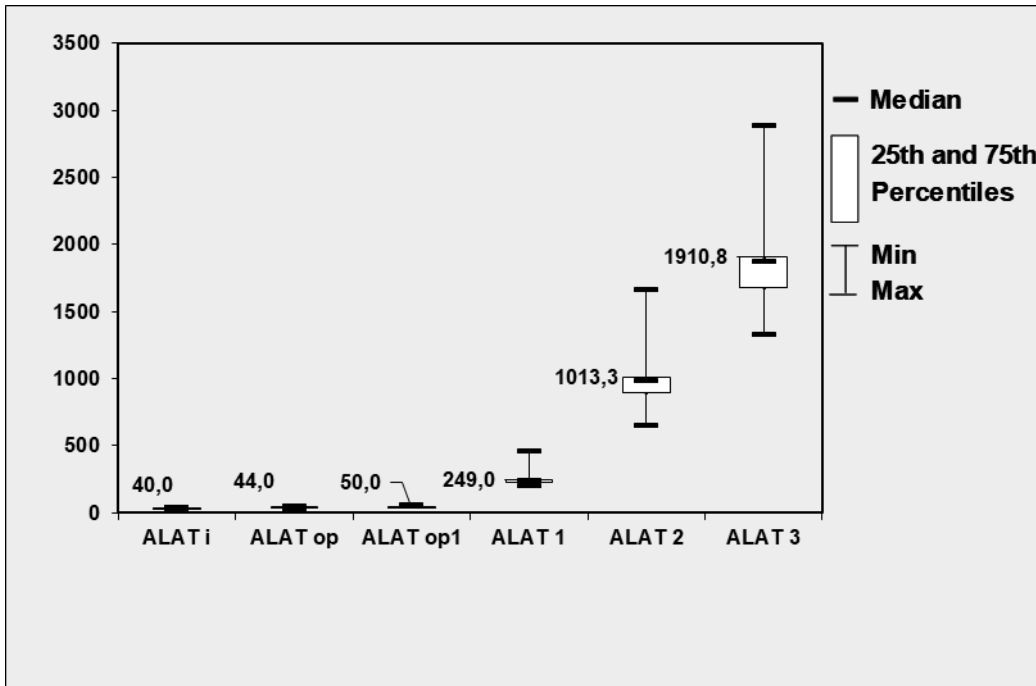
Таблица 34.

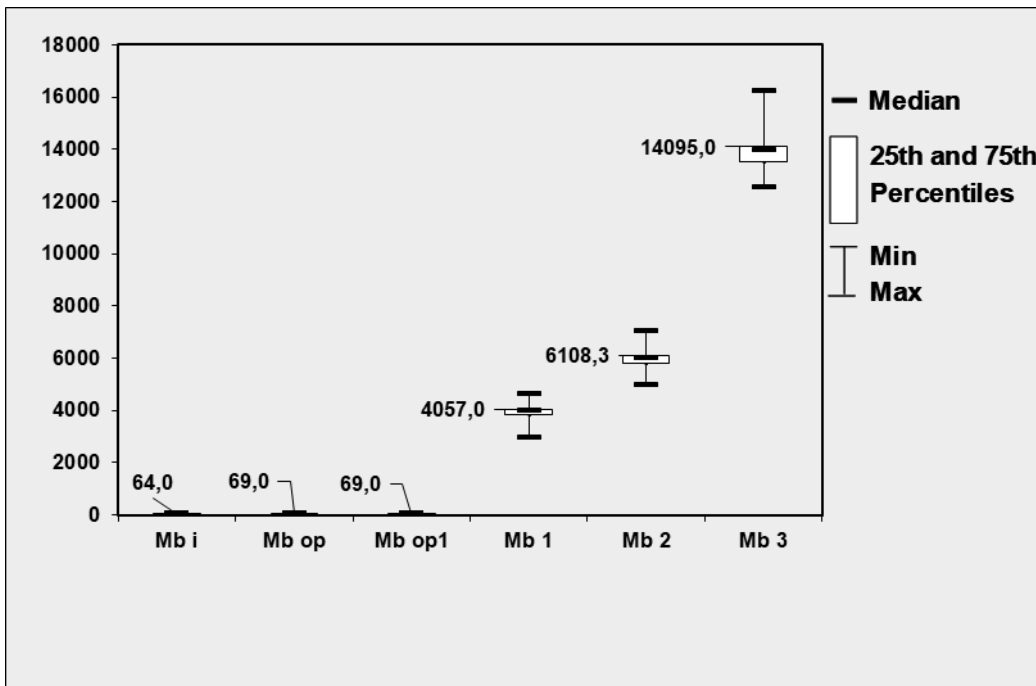
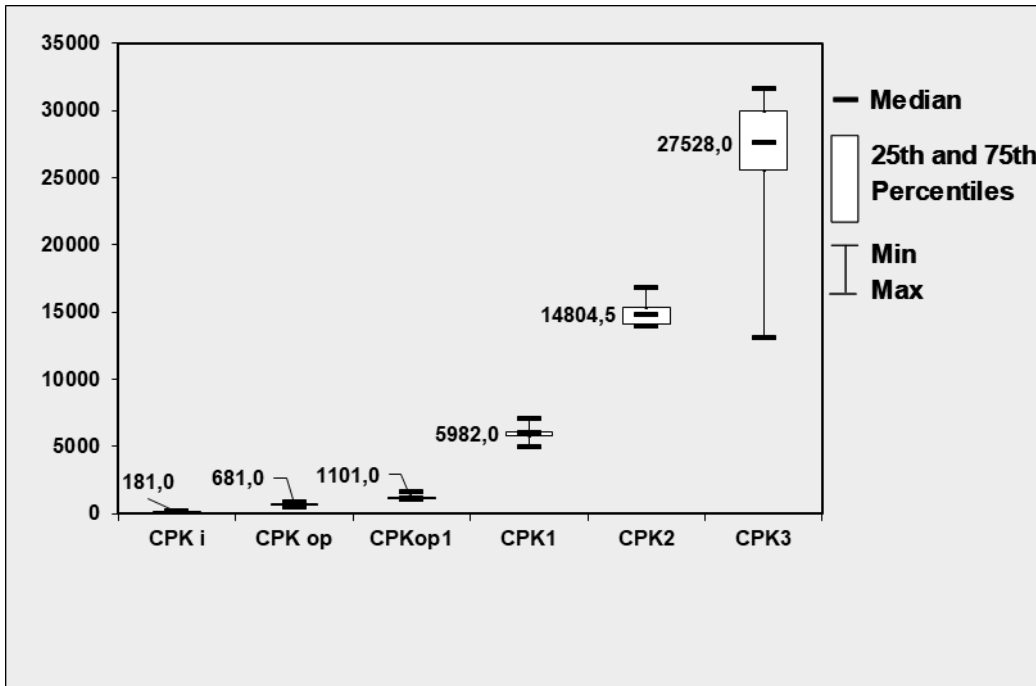
Показател	Сравнения				
	I vs op	I vs op1	I vs 1	I vs 2	I vs 3
	p	p	p	p	p
ASAT	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ALAT	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Asat/Alat	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CPK	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Mb	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Графично представяне

Фигури 47, 48, 49, 50 и 51.







➤ **Съгласуваност между лабораторната констелация и клиничния стадий**

При първичната диагностика (i)

Всички пациенти са в стадий 0, клинична констелация - CPK \leq 200; ASAT \leq 50; ALAT \leq 50; Mb \leq 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; CPK MB $<$ 7% от CPK (референтни стойности)

Диагностика при операцията (op)

Таблица 35.

Клиничен стадий	Стадий 1	Стадий 2а	Общо
Лабораторна констелация			
Хипоксия 200 < CPK, 1000; ASAT \leq 50; ALAT \leq 50; Mb \leq 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; CPK MB, $<$ 7%	28	1	29
Исхемия (CPK \geq 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \leq 50; Mb \leq 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; CPK MB, $<$ 7%)	2	3	5
Общо	30	4	34

карра = 0.617, p < 0.001

При първата диагностика след операцията (op1)

Таблица 36.

Клиничен стадий	Стадий 2а	Стадий 2б	Общо
Лабораторна констелация			
Исхемия (CPK \geq 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \leq 50; Mb \leq 70; ASAT/ALAT $<$ 2.0; CPK MB, $<$ 7%)	27	1	28
Лезионна констелация (CPK $>$ 1000; ASAT $>$ 50; ALAT \geq 50; Mb $>$ 70; ASAT/ALAT $>$ 2.0; CPK MB, $<$ 7%)	1	5	6
Общо	28	6	34

карра = 0.798, p < 0.001

При втората диагностика след операцията (1)

Таблица 37.

Клиничен стадии Лабораторна констелация	Стадий 2в	Стадий 3	Общо
	Лезионна констелация (CPK>1000; ASAT>50; ALAT≥50; Mb >70; ASAT/ALAT>2.0; CPK MB,<7%)	29	4
Исхемична гангрена (CPK>1000; ASAT>50; ALAT>50; Mb >70; ASAT/ALAT<2.0;може и да е ≤1.0 в процеса на делевация; CPK MB,<7%)	0	1	2
Общо	29	5	34

карра = 0.299, p=0,015

При третата диагностика след операцията (2)

Таблица 38.

Клиничен стадии Лабораторна констелация	Стадий 2в	Стадий 3	Общо
	Лезионна констелация (CPK>1000; ASAT>50; ALAT≥50; Mb >70; ASAT/ALAT>2.0; CPK MB,<7%)	29	2
Исхемична гангрена (CPK>1000; ASAT>50; ALAT>50; Mb >70; ASAT/ALAT<2.0;може и да е ≤1.0 в процеса на делевация; CPK MB,<7%)	0	3	2
Общо	29	5	34

карра = 0.719, p<0.001

При четвъртата диагностика след операцията (3)

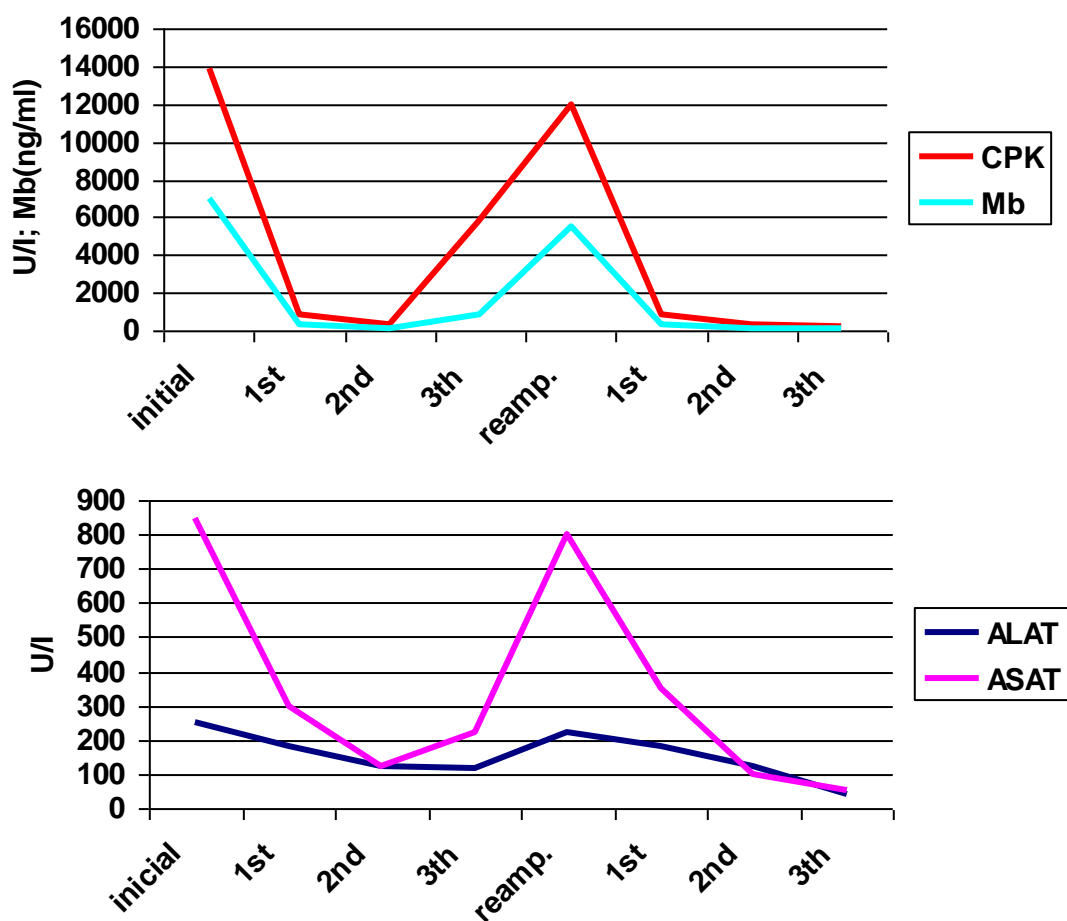
Таблица 39.

Клиничен стадии Лабораторна констелация	Стадий 2в	Стадий 3	Общо
	Лезионна констелация (CPK>1000; ASAT>50; ALAT≥50; Mb >70; ASAT/ALAT>2.0; CPK MB,<7%)	29	0
Исхемична гангрена (CPK>1000; ASAT>50; ALAT>50; Mb >70; ASAT/ALAT<2.0;може и да е ≤1.0 в процеса на делевация; CPK MB,<7%)	0	5	2
Общо	29	5	34

карра = 1,00, p<0.001

ГРУПА 3:

Включва 35 ампутирани след ОАО пациенти, с напреднала тъканна исхемия в крайника, класифицирана по R-B-E класификацията в Стадий 2b-3. При тях зоната на исхемия след първата ампутация се е разширила впоследствие проксимализация на тромбозата или реемболизация. Обхванала е дисталната част на ампутационния чукан, което е наложило реампутация на по-високо ниво. При прегледа се установява студена и ливидна, с мраморирана кожа дистална част на ампутационния чукан (Приложение 10), (фиг. 52; 53).



Фигури 52 и 53. Характеристики в динамика на показателите от РДП при реампутирани пациенти с проксимализация на исхемията след ампутация и последвала реампутация.

Инициално измерените (в деня на първата ампутация) стойности на CPK са >1000U/I, често петцифрени. CPK MB е под 7%, ASAT е силно повишен,

понякога четирицифрен. ALAT е силно повишен, Mb е около 100 пъти над референтните стойности. ASAT/ALAT индексът е >2.0 ., често силно позитивен. В клиничен **стадий 2b** и **3** по R-B-E е осъществена голяма ампутация на крайника.

Последвалия мониторинг показва бърза обратна тенденция в стойностите на всички показатели от РДП.

На средно 52 часа от първичната ампутация в групата е регистриран нов позитивен тренд във всички показатели. Те отново достигат високи стойности с характерните корелативни зависимости помежду си. СРК $>1000U/l$, ASAT-силно повишен с бърза елевация, ALAT над референтни граници, Mb силно повишен, ASAT/ALAT индексът при всички е >2.0 .

При прегледа се установява исхемия в ампутационния чукан с последвала реампутация. Следва характерната негативна тенденция в стойностите на показателите до референтни.

Линейното графично изображение на динамиката в стойностите на показателите се характеризира с интересен дизайн. Оформя се графика с два пика в стойностите на показателите. Те отговарят на наличието на тежка исхемия в тъканите преди и след ампутацията. Вторият пик е по-нисък, поради по-малкия обем на исхемичната тъкан. ALAT оформя интересна крива с плато между двата исхемични тласъка. Това се случва, поради по-бавната делевация в стойностите на ALAT отколкото на другите показатели. Определящ за това е близкия интервал в който се случва повторният исхемичен инцидент.

Реампутирани Група 3

➤ **Описателна статистика**

Таблицы 40, 41, 42, 43 и 44.

ASAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ASAT i	35	842,11	849,00	51,24	698,00	998,00
ASAT1	35	288,66	280,00	38,24	199,00	408,00
ASAT2	35	111,83	112,00	7,31	96,00	131,00
ASAT4	35	289,60	280,00	39,03	199,00	408,00
ASATre	35	819,09	822,00	113,65	545,00	1235,00
ASAT1re	35	317,77	311,00	36,74	234,00	406,00
ASAT2re	35	105,60	109,00	10,05	89,00	131,00
ASAT3re	35	53,00	53,00	3,23	46,00	60,00
ASAT4re	35	52,91	53,00	3,15	46,00	60,00

ALAT	N	Mean	Median	SD	Min	Max
ALAT i	35	240,00	234,00	59,02	135,00	456,00
ALAT1	35	244,71	185,00	114,58	159,00	562,00
ALAT2	35	117,63	118,00	5,52	100,00	132,00
ALAT4	35	111,66	112,00	7,18	96,00	131,00
ALAT re	35	277,14	249,00	86,14	135,00	569,00
ALAT1re	35	182,60	183,00	11,13	158,00	202,00
ALAT2re	35	117,54	118,00	5,68	100,00	132,00
ALAT3re	35	86,20	87,00	4,38	77,00	94,00
ALAT4re	35	39,86	40,00	2,55	33,00	44,00

Asat/Alat	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Asat/Alat i	35	3,66	3,65	0,71	2,14	5,87
Asat/Alat 1	35	1,32	1,48	0,34	0,60	1,70
Asat/Alat 2	35	0,95	0,96	0,05	0,82	1,07
Asat/Alat 4	35	3,20	3,39	0,93	1,20	5,87
Asat/Alat re	35	1,75	1,72	0,24	1,26	2,43
Asat/Alat 1re	35	0,90	0,93	0,08	0,67	1,05
Asat/Alat 2re	35	0,62	0,61	0,05	0,53	0,76
Asat/Alat 3re	35	2,61	2,52	0,32	2,10	3,60
Asat/Alat 4re	35	1,33	1,33	0,13	1,12	1,62

CPK	N	Mean	Median	SD	Min	Max
CPK i	35	13882,60	13980,00	777,85	11680,00	16230,00
CPK1	35	952,66	970,00	89,23	780,00	1190,00
CPK2	35	309,60	301,00	41,66	239,00	401,00
CPK4	35	5915,06	5982,00	460,53	4980,00	7020,00
CPK re	35	13765,71	13980,00	957,11	11998,00	16230,00
CPK1re	35	901,20	899,00	86,78	599,00	1004,00
CPK2re	35	303,97	298,00	36,57	239,00	400,00
CPK3re	35	202,51	205,00	13,08	177,00	234,00
CPK4re	35	205,14	208,00	12,35	177,00	233,00

Mb	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Mb i	35	6914,03	7008,00	470,12	5100,00	7634,00
Mb1	35	321,97	319,00	39,38	234,00	408,00
Mb2	35	103,34	103,00	10,95	85,00	123,00
Mb4	35	1359,46	888,00	717,34	698,00	3012,00
Mb re	35	6017,46	6030,00	495,35	4980,00	7100,00
Mb1re	35	322,40	320,00	38,46	234,00	408,00
Mb2re	35	100,17	99,00	9,74	79,00	123,00
Mb 3re	35	69,11	68,00	8,30	49,00	100,00
Mb4re	35	69,71	68,00	5,94	57,00	90,00

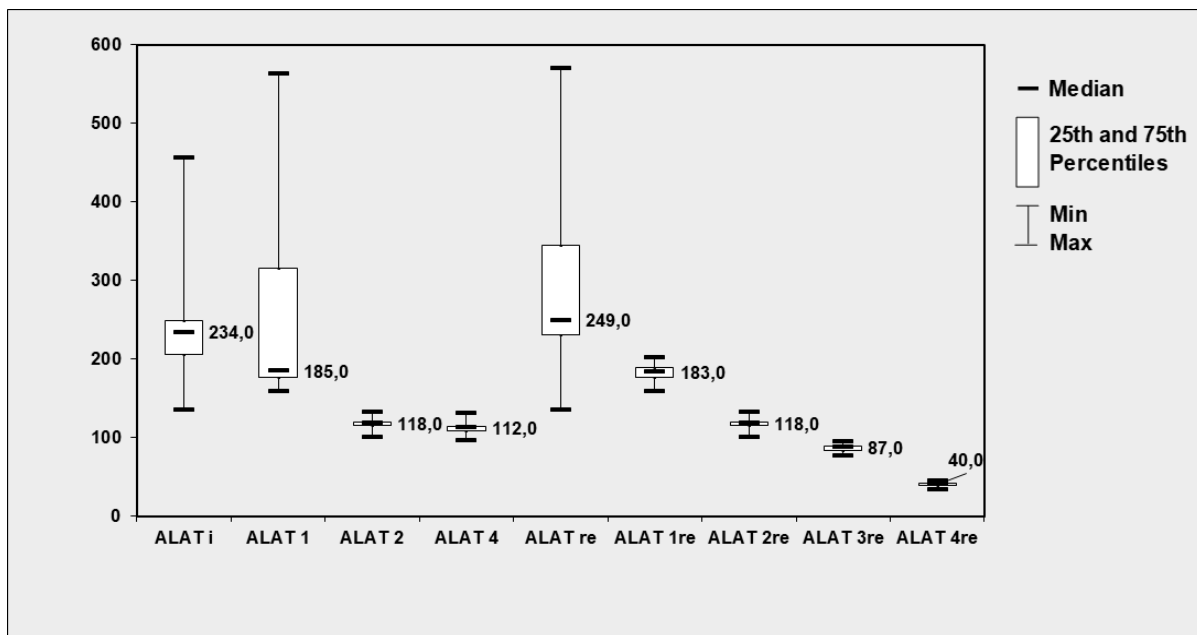
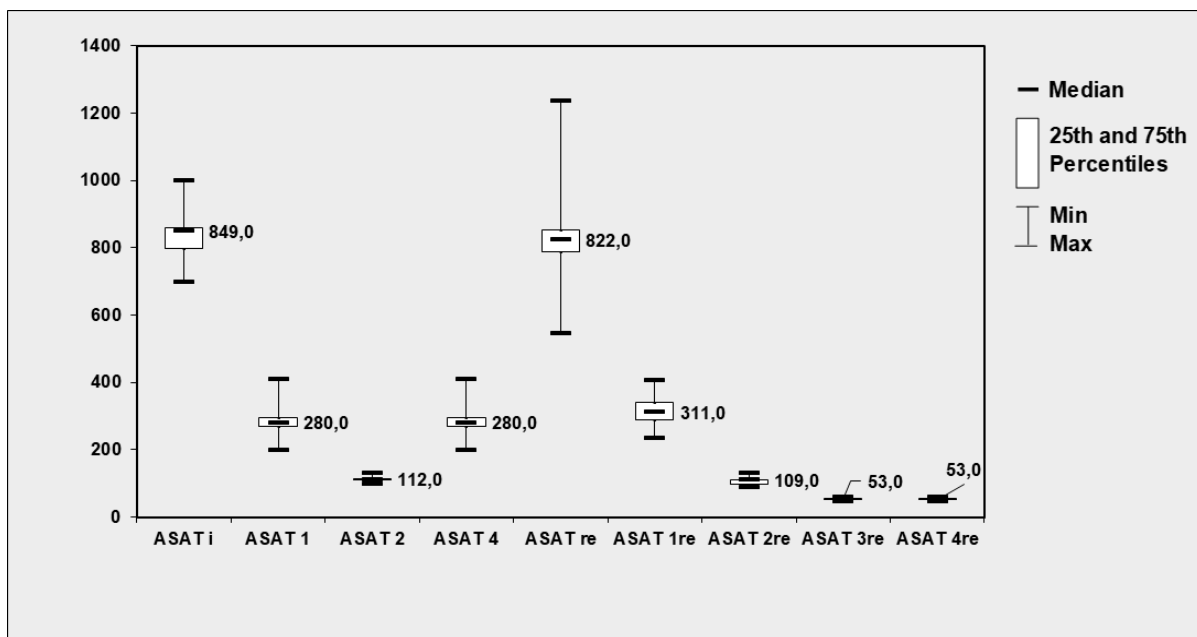
Сравнителен анализ

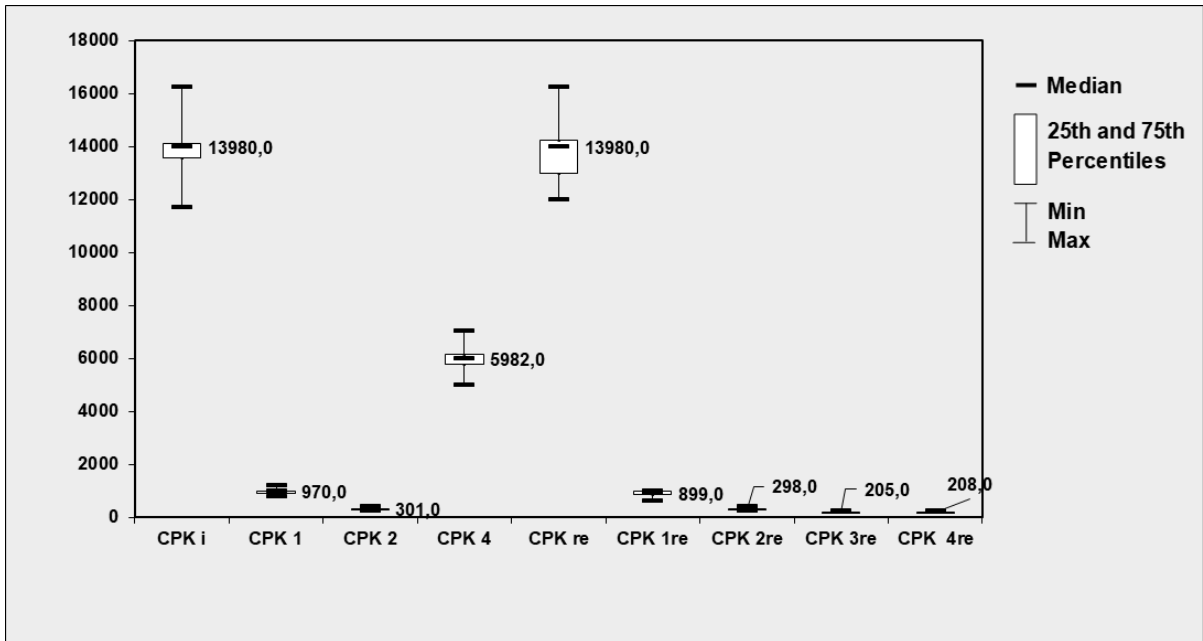
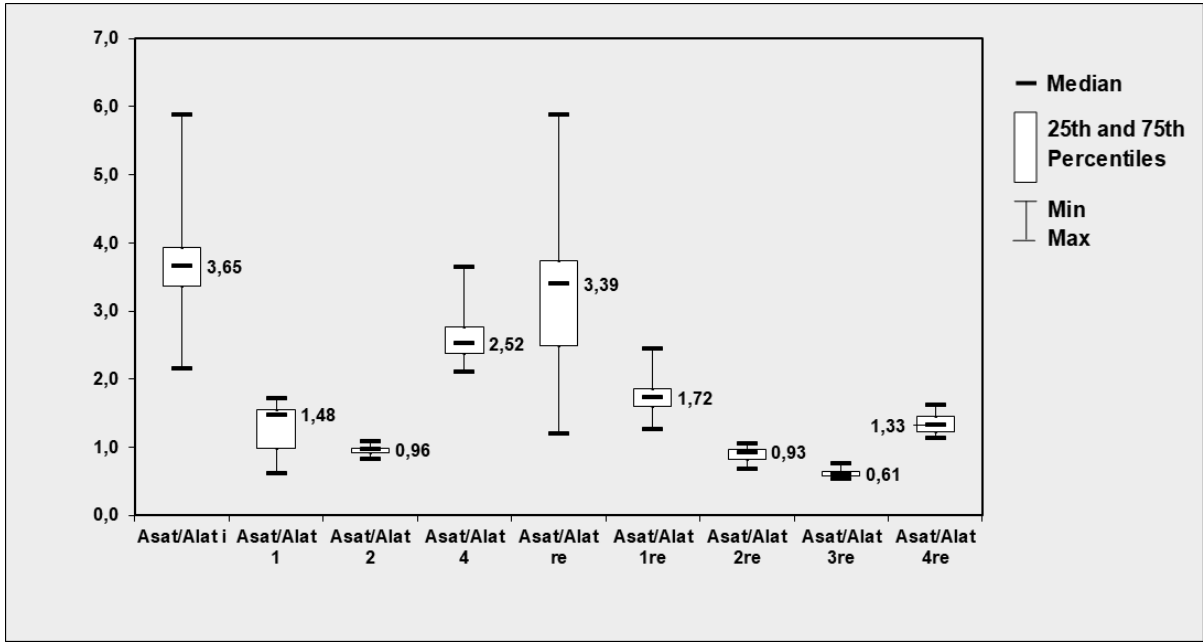
Таблица 45.

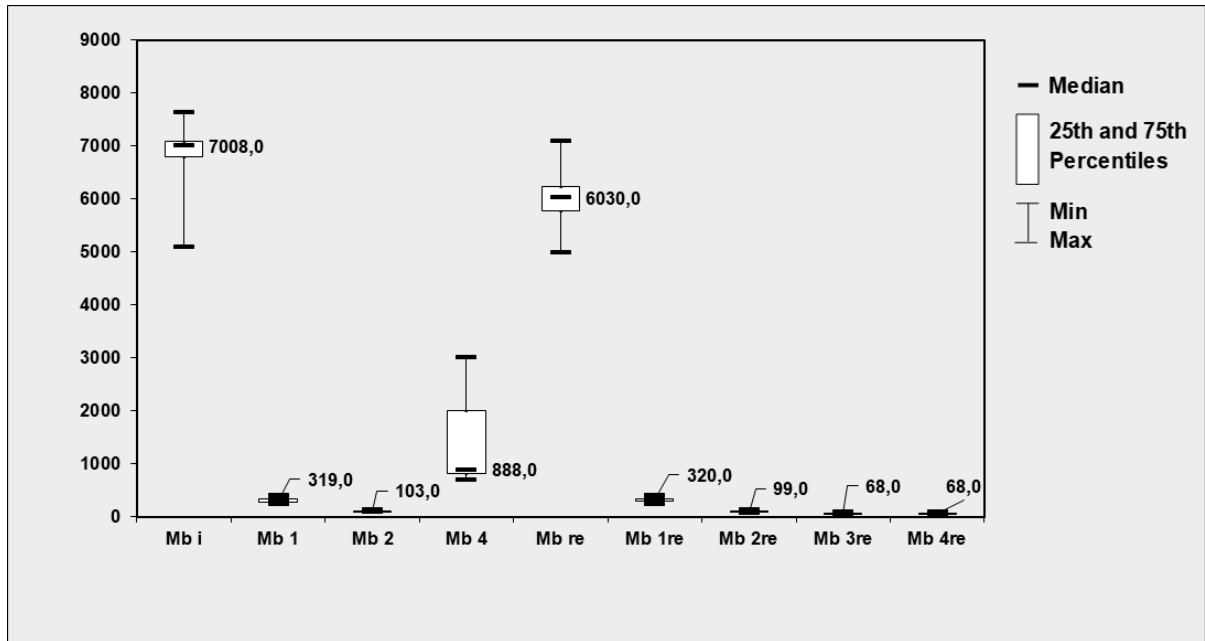
Показател	Сравнения							
	i vs 1	i vs 2	i vs 4	i vs re	i vs 1re	i vs 2re	i vs 3re	i vs 4re
	p	p	p	p	p	p	p	p
ASAT	<0,001	<0,001	<0,001	0,185	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ALAT	0,427	<0,001	<0,001	0,120	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Asat/Alat	<0,001	<0,001	<0,001	0,046	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CPK	<0,001	<0,001	<0,001	0,993	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Mb	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Графично представяне

Фигури 54, 55, 56, 57 и 58.







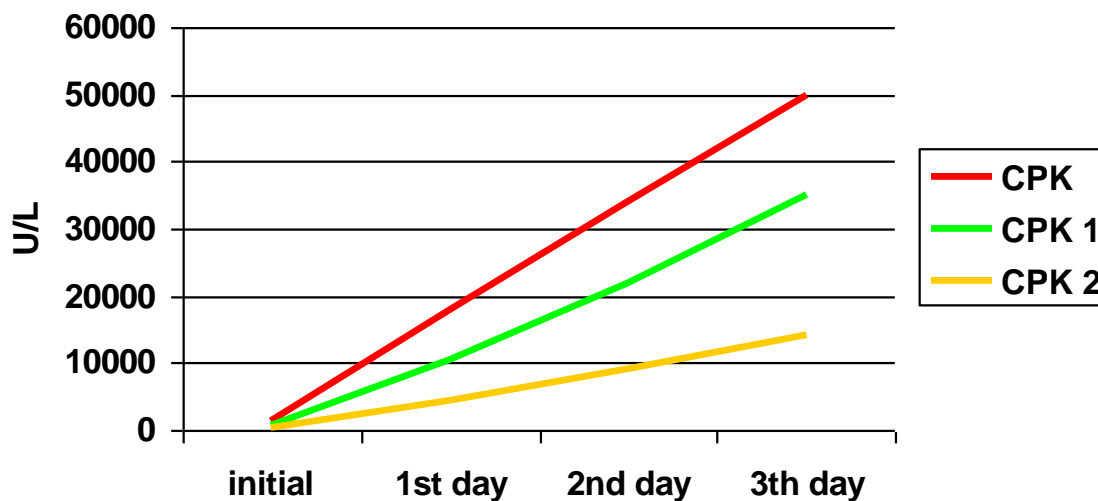
➤ **Съгласуваност между лабораторната констелация и клиничния стадий**

При първичната диагностика

Таблица 46.

Лабораторна констелация	Клиничен стадий		
	Стадий 2b	Стадий 3	Общо
Лезионна констелация (CPK>1000; ASAT>50; ALAT≥50; Mb >70; ASAT/ALAT>2.0; CPK MB,<7%)	31	4	35
Общо	31	4	35

Дизайн на графиките и разлики в нивата на параметрите според нивата на обтурация и обема на засегнатите от ТИ и ИТЛ зони: (фиг. 59; 60 и 61).

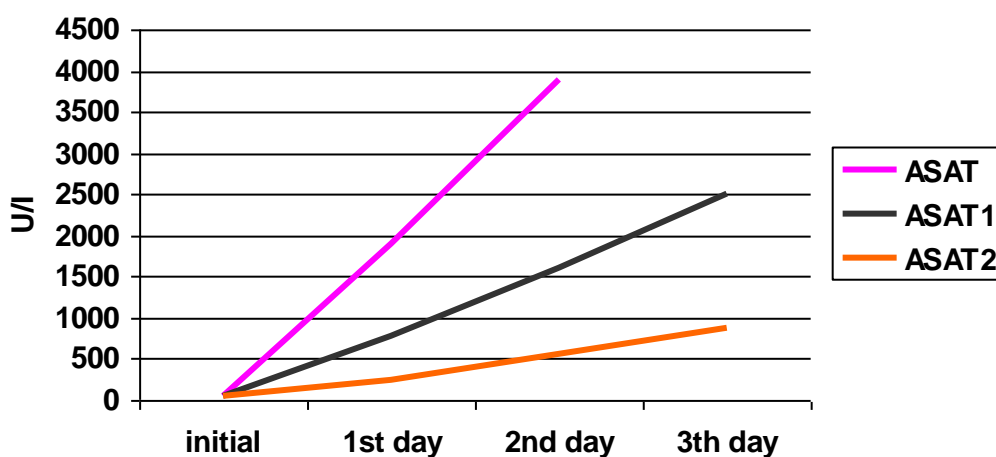


Фигура 59. Демонстрира динамиката и разликите в среднорегистрираните нива на СРК от началото на ОСИ генерирал ОАНдК и в рамките на 3 денонощия, при нереваскуларизирани пациенти развили ТИ и ИТЛ. СРК - аортна бифуркация, СРК1- супраингвинално едностранно, СРК2- едностранно инфраингвинално ниво.

И при трите нива на ОАО тенденциите в динамиката на стойностите на СРК са идентични, с отчетлива разлика в абсолютните стойности. Това категорично кореспондира с обема на тъканите попаднали в условие на исхемичен тъканен стрес, последван от ИТЛ (исхемична рабдомиолиза) (Таблица 47).

Таблица 47. Корелативни зависимости на стойностите на СРК от обема на исхемичната тъкан

Ден от мониторинга	СРК	СРК1	СРК2
Първи ден	1400(±204)	670(±29)	450(±35)
Втори ден	18000(±1020)	10500(±1135)	4500(±192)
Трети ден	34000(±1800)	22000(±1879)	9000(±844)
Четвърти ден	50000(±5090)	35000(±2900)	14000(±1056)

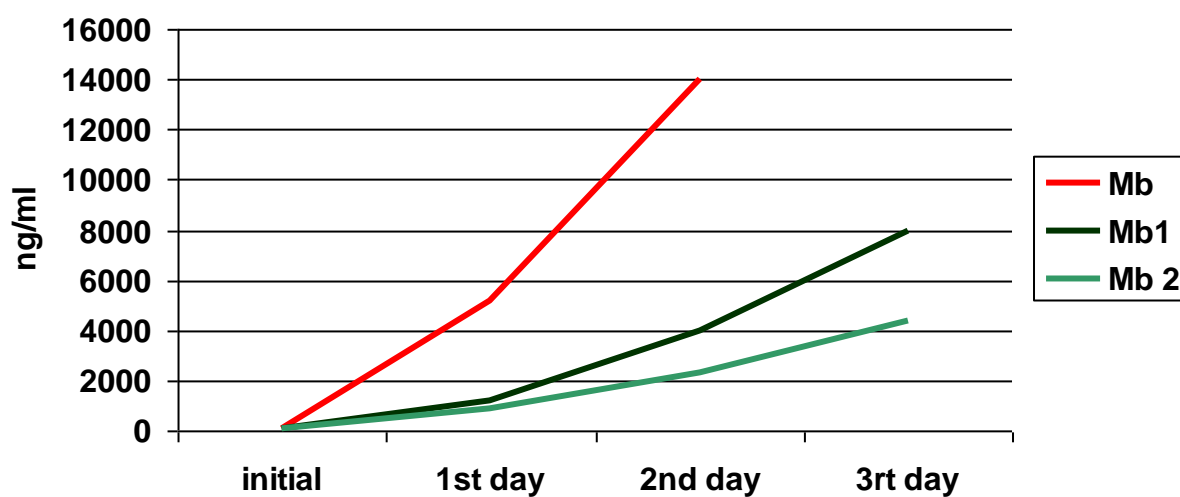


Фигура 60. Ензимна активност на ASAT според обема на исхемичната зона.

ASAT, ASAT1 и ASAT2 отговарят съответно на измерена в стойности U/l ензимна активност на Аспаратаминотрансферазата про ОАО на аортна бифуркация, супраингвинално едностранно и в инфраингвиналния сегмент. Дизайнът на графиките, като динамика във времето е идентичен. Разликите са в абсолютните стойности поради причините посочени при СРК (таблица 48).

Таблица 48. Разлика в параметрите на ASAT като абсолютни стойности в зависимост от обема на исхемичната тъкан.

Ден от мониторинга	ASAT	ASAT1	ASAT2
Първи ден	59(±4)	56(±2)	54(±5)
Втори ден	1890(±115)	780(±35)	250(±12)
Трети ден	3900(±156)	1600(±79)	550(±44)
Четвърти ден	5000(±350)	2500(±190)	870(±56)



Фигура 61. Динамика в стойностите на серумния Mb според обема на исхемичната зона, в която е настъпила ИТЛ.

Инициално Мб е в референтни граници. Големите разлики в абсолютните стойности настъпват още в първия ден. Всички невакуларизирани са починали с картина на ОБН и генерализирана интоксикация. Сравненията говорят за непосредствена зависимост на нивата на Мб в общата циркулация от обема тъкан, подложена на ИТЛ (**таблица 49**).

Таблица 49. Въздействие на обема на зоната с исхемична тъканна лезия върху нивата на серумния Мб в абсолютни стойности

Ден от мониторинга	Мб	Мб1	Мб2
Първи ден	72(±4)	69(±2)	69(±5)
Втори ден	5220(±315)	1200(±95)	890(±98)
Трети ден	11700(±1256)	4000(±579)	2350(±260)
Четвърти ден	14000(±1450)	8090(±1107)	4490(±460)

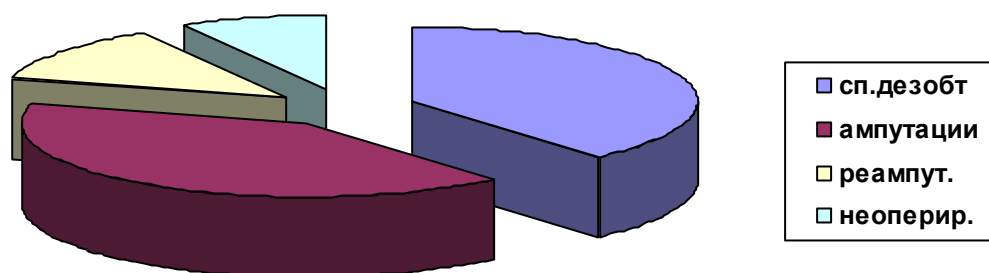
Характеристиките в динамиката на мониторираните показатели при невакуларизирани пациенти с ОАНДК, генерирала ТИ и ИТЛ се представят с тесни корелативни зависимости в трите групи. Разликите са в параметрите на показателите в абсолютни стойности. Това се определя от обема на попадналата в исхемия или ИТЛ мускулна тъкан.

Разликите отбелязани като (±) отклонения зависят от различното тегло и обем на мускулатурата на всеки пациент от мониторираната група.

Терапевтичният подход, прилаган при лечението на пациентите от таргетната група, броя и вида на ампутациите, както и крайният изход са демонстрирани в таблици и графики в абсолютни числа и процентно съотношение (таблици 50; 51 и 52) (фигури 65; 66 и 67).

Таблица 50. Разпределение по брой и проценти според оперативните процедури.

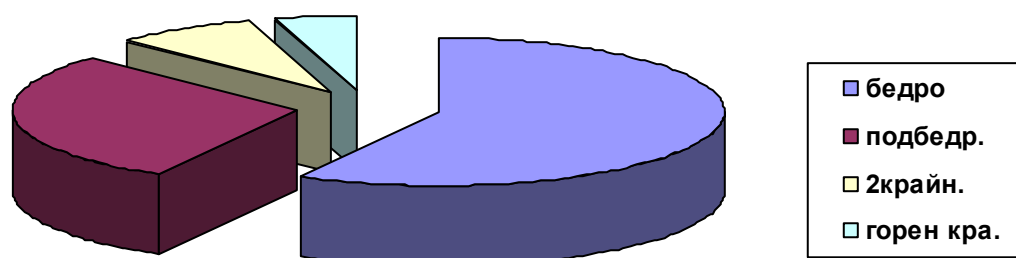
Терапевтичен подход	Спешни дезобтуриации	Ампутации	Реампутации	Неоперирани
Общо	110	116	35	24
%	55%	58%	17,5%(30,1%)	12%



Фигура 62. Разпределение по вид на оперативните процедури.

Таблица 51. Разпределение по вид на ампутацията.

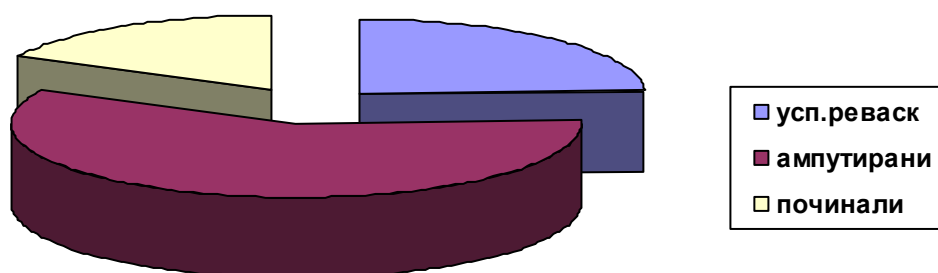
Вид ампутации	Бедро	Подбедрица	Два ампутирани крайника	Горен крайник
Общо	73	37	10	6
%	36,5%	20%	5%	3%



Фигура 63. Разпределение по вид и ниво на ампутацията.

Таблица 52. Краен изход от лечението в таргетната група.

Изход	Успешно реvascularизирани	Ампутирани	Починали
Общо	49	116	35
%	24,5%	58%	17,5%



Фигура 64. Разпределение по краен изход от проведеното лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В проучването са включени 200 пациенти с ОАНпК, довела до клинично проявена ОАНд.

В по-голямата част от случаите процесът по детекция и мониторинг на ТИ е стартирал непосредствено след, или в много кратък интервал след началото на ОАО и клиничната и проява.

Мониторирани са и пациенти с неизвестно начало на острия съдов инцидент и такива с голяма давност на същия, с различна по тежест клинична изява.

Включени са пациенти с количествени и качествени нарушения в съзнанието, както и такива с перидурални катетри за продължително обезболяване, развили ОАНдК като съпътстващо усложнение. Контактът с тях е затруднен или невъзможен. Компроментирана е изцяло сетивността в долните крайници.

Представени са пациенти с редки и тежки клинични форми на ДВТ, развили венозна гангрена в крайниците.

Интересни резултати се демонстрират при пациенти с отчленени и реинплантирани крайници.

Мониторинг е проведен и при такива, развили остри реперфузионни (I/R) усложнения по типа “no reflow” след успешна, но късна реваскуларизация, с последвали животосъхраняващи ампутации.

Включени са пациенти преживяли „комплетна исхемична гангрена” с демаркация и такива с проксимализация на исхемичната зона след ампутация с последвала реампутация.

Интересни резултати са демонстрирани при пациенти с късна реваascularизация, запазили крайниците си, но загубили напълно функцията им, поради тежки постисхемични тъканни увреди.

При разширеното изследване на биохимични показатели в клиничния ход на патологичния процес се отдеференцираха онези, които демонстрират ранна и устойчива динамика, при всички мониторираните в рамките на това проучване.

Установиха се тесни корелативни зависимости в тенденциите и параметрите им с тежестта и стадия на тъканната исхемия оценени по Rutherford, Baker, Ernst et al. класификацията от 1997г., обема на исхемичната зона и прехода на обратимата ТИ в необратима исхемична тъканна лезия.

При всички, при които се подозира или е верифицирана остра артериална непроходимост в крайниците са изследвани прицелно СРК; СРК МВ; АСАТ и АЛАТ във венозна кръв, оформящи инициалния диагностичен пакет (ИДП).

При позитивна динамика или регистрирани високи първоначални стойности е изследван разширения диагностичен пакет (РДП), включващ и серумния Мв.

И в двата случая е оценяван и интерпретиран АСАТ/АЛАТ индексът.

В рамките на това проучване, категорично са отхвърлени остри коронарни и чернодробни инциденти, както и обострени, хронични такива в групата на мониторираните.

Наблюдава се бурна позитивна динамика в ензимната активност на Креатинкиназата и МВ фракцията още в началото на проявата на ОАНДК. Подсигурява се свръхенергоразхода в скелетната мускулатура в условия на исхемичен тъканен стрес. Устойчив позитивен тренд в стойностите се регистрира до:

- успешна, навременна реваascularизация

- ампутация на оптимално ниво
- преживяна „комплетна гангрена” с демаркация
- летален изход, при неоперирани или късно ампутирани

Стойностите на СРК регистрирани в това проучване са достигали нива 450 пъти над референтните граници (90.000U/l). Установи се непосредствена зависимост между нивата на СРК; СРК МВ и обема на исхемичната зона. Най-високите нива са регистрирани при аортоилиачни, остри обтурации засягащи двата крайника. Динамичната елевация в стойностите потвърждава наличие на патологична, анаеробна мускулноклетъчна активност и проксимализация на исхемията.

Стоп в позитивния тренд и регистрация на негативен такъв наблюдаван при по-горе посочените условия регистрира преустановяване на патологичната клетъчна активност.

Референтни стойности се достигат в рамките на 2-3 денонощия при успешно, навременно реваскуларизирани или ампутирани на оптимално ниво и до 5^{то} денонощие при преживелите „комплетна гангрена” без нов исхемичен тласък.

СРК МВ остава до 7%, най-често 2.7% от общата ензимна активност в целия процес на мониторинга.

Позитивна динамика в ензимната активност на Трансаминазите се регистрира най-рано между 80-120 минути за ASAT и 180 минути при ALAT, при остра артериална обструкция в критичен участък (абдоминална аорта, обща илиачна артерия или задколянната артерия) и асимптомни преди инцидента пациенти. Най-често, при артериални емболии, травми с ОАНпК и отстранени инфектирани, проходими графтове без последвала реваскуларизация с провокирана ОАНдК.

При пациенти с остра артериална обструкция в некритични зони(една подбедрена артерия), или при такива с клинично проявена, прогресираща ХАНДК не се регистрира патологична(над референтни граници) елевация в Трансаминазите. При тях СРК и МВ се повишават, но не надвишават 1000U/L(СРК остава трицифрен).

При пациентите с отчленени крайници, динамика в стойностите се регистрират непосредствено след артериалната и венозна реваскуларизация. Възстановяването на артериалния и венозен кръвоток „включва” отчленения участък в общата циркулация. Нивата на мониторираните показатели измерени непосредствено след реинплантацията са в тясна корелация с обема на отчленената част, която е била с пълна редукция на кръвотока и в исхемия по типа на „турникет исхемията”.

Свързаните зависимости и съотношения в рамките на ИДП и РДП информират за тежестта и етапите на патофизиологичния процес в мускулната тъкан.

Проследяването на постоперативните тенденции в динамиката носят непосредствена, обективна информация за прогресия на исхемичното страдание или обратното му развитие.

Осигуряват информация за виталността на присадката и наличието или липсата на исхемична тъканна лезия.

В рамките на това проучване се установиха строги корелативни зависимости в характеристиките на динамиката в ензимната активност на ASAT и ALAT, както помежду им, така и в пряка връзка с клиничния ход на заболяването. След задълбочени наблюдения и анализ на данните от проучването се въведе „**ASAT/ALAT индекс**”, като изключително обективен показател в диагностиката и прогнозата за изхода.

ASAT/ALAT индексът (абстрахирайки се от абсолютните стойности на двата показателя) демонстрира тесни корелативни зависимости, освен с клиничната находка, така и с тенденциите в динамиката на СРК; СРК МВ и нивата на серумния Мв.

Стойностите на Трансаминазите в абсолютни числа показваха аналогични, като при Креатинкиназата зависимости единствено от обема на исхемичната зона.

Всеки един от мониторираните показатели, оценяван сам по себе си е с ниска диагностична стойност.

Висок и обективен диагностичен и прогностичен импакт има единствено комплексната интерпретация на всички показатели в рамките на ИДП и РДП.

Това е достатъчно основание тези показатели да се приемат за биомаркери на ТИ, оформящи **типични лабораторни констелации**, при **тъканна хипоксия**, **тъканна исхемия** и **исхемична тъканна лезия**.

В тези лабораторни констелации ASAT/ALAT индексът е най-информативния показател, оценяван в пряка корелация с Креатинкиназата и серумния Мв.

Той **оформя профила** на всяка лабораторна констелация и я натоварва с висока диагностична стойност.

При задълбочения анализ на тенденциите в динамиката по време на мониторинга, в строга зависимост от клиничната и оперативна находка, както и с изхода от заболяването се установиха характерни параметри на ASAT/ALAT индекса при **тъканна хипоксия**, **исхемия** и **исхемична лезия**.

ASAT/ALAT индексът маркира по недвусмислен начин началото на исхемичната рабдомиолиза, преди в общата циркулация да се установи наличие на токсични деградиционни продукти от мускулния разпад (Mb).

От анализа на данните във всички групи мониториранни пациенти се установи следното:

При всички пациенти с ОАНпК, където CPK е $>200\text{U/L}$ и $< 1000\text{U/L}$, CPK MB не надвишава 7%, ASAT е референтен или горнограничен ($\leq 50\text{U/L}$), ALAT-референтен и ASAT/ALAT индексът е <2.0 , засегнатият крайник е бил със запазена повърхностна и дълбока сетивност, без промяна в цвета и без температурни разлики. Установена е липса на артериален пулс, наличие на магистрален венозен кръвоток с лек дискомфорт, без болка и функционални нарушения. Всички са оценени в **Стадий 1** по R-B-E). Не са установени други отклонения в хомеостазата. Прицелното изследване на серумния Mb не е показало отклонения от референтни граници и позитивна динамика.

Реваскуларизацията е била успешна. Крайникът е съхранил напълно функциите си. Не са последвали реперфузионни нарушения. Стойностите са се нормализирали до 2^{то} денонощие.

Характеристиките на мониторираните показатели в тази група пациенти оформят типична лабораторна констелация при **тъканна хипоксия с „хипоксичен ASAT/ALAT индекс“** (<2.0 , при референтни стойности на Трансаминазите).

Всички пациенти с ОАНпК, където CPK е $\geq 1000\text{U/L}$, CPK MB под 7%, ASAT е над референтните стойности ($>50\text{U/L}$), ALAT е в референтни граници и ASAT/ALAT индексът е <2.0 са били със значително по-изразени оплаквания. Засегнатият крайник е бил с липсващ артериален и наличен магистрален венозен кръвоток. Регистрирани са температурни разлики и промени в цвета на кожата(най-често бледа, рядко дискретно мраморирана). Умерени нарушения в повърхностната сетивност при съхранена дълбока(най-често парестезия в

пръстите). Съхранена, до дискретно смутена функция на крайника. Липсваща до умерена болезненост (**Стадий 2a** по R-B-E).

Серумният Mb е бил в референтни граници. Не са регистрирани значими отклонения в хомеостазата. На по-късен етап от мониторинга са установени умерено повишени ензимни активности на Дехидрогеназите.

Всички са успешно ревакуларизирани, запазили са крайниците си без функционални нарушения и са се възстановили напълно. Не са регистрирани реперфузионни усложнения.

Типичен профил на **лабораторна констелация при тъканна исхемия**. „**исхемичен ASAT/ALAT индекс**”(<2.0, при повишен ASAT и референтен ALAT)

Пациенти с ОАНдК, при които CPK е >1000U/l, CPK MB е в рамките до 7% от общата ензимна активност, ASAT е над референтни граници, ALAT е горнограничен или над референтните стойности и ASAT/ALAT индексът е >2.0 се характеризират с много по-тежка клинична находка. Крайниците са били с липсващ артериален пулс и повърхностна сетивност. Дълбоката сетивност е била силно компроментирана или загубена напълно. Кожата е студена и мраморирана. Функцията на крайника е била силно смутена до загубена. Налице е бил силно изразен болеви синдром. Не са установени исхемични, кожни лезии. Не са установени видими белези на тъканна увреда. Доплерсонографски е установено наличие на кръвоток в магистралната венозна мрежа на крайника (**Стадий 2b** по R-B-E).

Серумният Mb при всички пациенти с подобна лабораторна констелация е бил над референтните граници (>70ng/ml).

Опитите за ревакуларизация са последвани от многократни ревизии поради ретромбози на нативните съдове или артериалните графтове.

Последвали са различни по обем ампутации. Оперативната находка е потвърдила мускулна деструкция в различни по обем зони.

При закъснели ампутации е наблюдавана проксимализация и разширяване на зоната на тъканна исхемия, поради пропация на тромба с бурен позитивен тренд в ензимните активности. Нерядко забавянето е компроментирало възможността за ампутация на оптимално ниво с последвала смърт.

Всички в групата с инфраингвинални обтурации, ампутирани своевременно са преживели.

Тези с аортоилиачни или едностранни супраингвинални обтурации са починали. При тях е регистриран бърз позитивен тренд в мониторираните показатели до леталния изход. Регистрирани стойности в рамките на проучването за ASAT до 6400U/l, до 4600U/l за ALAT. ASAT /ALAT индексът е стигал до 6.2, с последваща обратна тенденция, поради по-късната елевация в стойностите на ALAT, при силно повишен ASAT. СРК – регистрирани стойности до 90.000U/l и стойности на серумния Mb до 14.000 ng/ml предсмъртно. СРК Mb не надвишава 7 % от СРК (най- често до 2.5-2.7%).

При технически отдала се реваскуларизация в аортоилиачния сегмент, при няколко пациенти са настъпили тежки реперфузионни (I/R) усложнения по типа “no reflow” с настъпила животозастрашаваща, масивна исхемична рабдомиолиза в долните крайници, при наличен периферен пулс и оптимална антикоагулантна терапия. Последвали са високи бедрени ампутации двустранно.

Гореописаната лабораторна констелация позитивира исхемична тъканна лезия (**лабораторна констелация при исхемична рабдомиолиза**).

ASAT/ALAT индекс >2.0, където ASAT е повишен, ALAT е горнограни или над референтните граници, а СРК измерен в U/l е четирицифрена стойност и >1000U/l се определя като „**лезионен индекс**”.

Показателни са наблюдаваните резултати при пациенти с ОАО в инфраингвиналния сегмент, неуспешно реваascularизирани, оставени на консервативна терапия. На етап от мониторинга се регистрира лабораторна констелация за начеваща исхемична рабдомиолиза с лезионен ASAT/ALAT индекс. ASAT бележи бърза елевация, като в определен момент настъпва стоп в ензимната му активност с обратен тренд в стойностите. Елевацията в стойностите на ALAT следва тези на ASAT, но с по-бавен темп. ASAT/ALAT индексът от силно позитивен бързо се доближава до 1.0 при силно повишен ASAT. Делевацията в стойностите на ASAT, при стоп в ензимната активност и последващ по-бавен обратен тренд в стойностите на ALAT в определен момент моделира ASAT/ALAT индекса. Той става първоначално =1.0, а впоследствие <1.0. СРК се характеризира също със стоп в ензимната активност и делевация в стойностите аналогично на ASAT. Пиковите стойности на серумния Mb се регистрират в тясна корелация с пиковите стойности на ALAT. Те остават високи още 1-2 денонощия и бележат обратна тенденция, при ASAT/ALAT \leq 1.0. На този етап се регистрира липса на магистрален венозен кръвоток в крайника. Установяват се видими тъканни лезии. Налице са всички критерии за оценка на ТИ в **Стадий 3** по R-B-E класификацията. Това дава основание този индекс да се определи, като **„индекс на комплетна исхемична гангрена”** (ASAT/ALAT \leq 1.0, при повишени Трансаминази и Mb).

До 1-2 денонощия се наблюдава демаркационна линия в засегнатия крайник. Стойностите на Mb са с обратна тенденция. Състоянието се определя, като **преживяна „комплетна” исхемична гангрена.**

Всички пациенти реваascularизирани при позитивна „лабораторна констелация за тъканна хипоксия“ и „хипоксичен ASAT/ALAT индекс“ са запазили крайниците си без функционални нарушения. Възстановили са се напълно в кратки срокове. Болничният престой и разходите са били съобразно заложените в рамките на клиничната пътека. Не са регистрирани усложнения от други органи и системи.

Изходът при успешно ревакуларизираните с позитивна „лабораторна констелация за тъканна исхемия“ и „исхемичен ASAT/ALAT индекс“ е аналогичен. Всички са съхранили крайниците си и функцията им. Разликите в болничният им престой и разходите за лечение са незначителни. Възстановили са се напълно. Не са регистрирани значими суперпонирани усложнения по време на болничното лечение. Смъртността генерирана от основното заболяване е изключително ниска, към нулева.

При позитивна „лабораторна констелация за исхемична тъканна лезия“ и позитивен „лезионен ASAT/ALAT индекс“ резултатите са напълно различни:

При всички в тази група, при които е направен опит за ревакуларизация, дори технически успешна, са последвали реобтурации (от ретромбози), още в ранния следоперативен период или в рамките на 2^{то} денонощие. Последвали са нееднократни интервенции за ревакуларизация. С цел да се съхрани крайника се губи ценно време за консервативно лечение с вазоактивни медикаменти. Тежките промени в хомеостазата изискват комплексна, скъпа терапия и масирана субституция с биопродукти. Нерядко настъпва пропация на тромба с разширяване на зоната на тъканна исхемия (проксимализация на исхемията). Регистрира се бурна елевация на миниторираните показатели от РДП. Регистрират се клинични и лабораторни данни за тежък локален и системен възпалителен отговор. Налице е остър компартмант синдром (ACS) в крайника. Регистрират се първите прояви на органна дисфункция.

Проблемът се превръща в интердисциплинарен. Пациентите се настаняват в звена за интензивно лечение. Отложената ампутация в рамките на няколко денонощия, при такива обстоятелства отключва остра бъбречна дисфункция. Последвали са скъпи процедури за хемодиализа и кръвна филтрация. Загубена е възможността за животоспасяващата ампутация на оптимално ниво, поради проксимализация на исхемичната тъканна лезия. Изходът е летален. Подобно поведение генерира изключително високи разходи за болничното заведение и

висока смъртност в таргетната група. Създават се предпоставки за недобра клинична практика и правни проблеми.

Резултатите при неоперираните и консервативно лекуваните с продължително отлагани ампутации, при позитивна лабораторна констелация за **тъканна лезия и лезионен индекс** са идентични.

Първично ампутиранияте, при верифицирана тъканна лезия са оцелели. Престоят и разходите са в рамките на предвидените. Смъртността е много ниска.

От всички с позитивен лезионен ASAT/ALAT индекс, в рамките на позитивен РДП, неуспешно реваascularизирани и със забавени първични ампутации са оцелели четирима. Всички са били с инфраингвинални обтурации. Не са имали придружаващи заболявания.

При тези пациенти е провеждана терапия с цел протекция и стимулиране на отделителната система. Антикоагулантана и антибиотична терапия. Комплексна субституция. В рамките на миниторинга след бурна елевация на всички показатели от РДП е настъпил стоп в патологичната ензимна активност с обретен тренд. Верифицирана е демаркация на зоната с тъканна лезия, при позитивна лабораторна констелация и индекс на „комплетна исхемична гангрена“. Осъществена е късна ампутация при ясна демаркационна линия.

Всички неvascularизирани с остра обструкция в аортоилиачния сегмент, без значение от първоначално регистрираните лабораторни констелации и индекси са починали. Ампутациите са били невъзможни поради липса на линия за оптимално ниво на ампутация.

Трима пациенти с инфраингвинални нива на остра обтурация, успешно реvascularизирани поради категоричен отказ от ампутация, при позитивен лезионен индекс и позитивна лабораторна констелация за исхемична тъканна лезия са съхранили крайниците си. Настъпили са тежки постисхемични увреди в

същите (контрактури с еквинизация по типа на von Volkmann). Функцията на крайника е напулно загубена.

Трима с аналогични лабораторни констелации и индекси за тъканна лезия, но с остри обтурации в аортоилиачния сегмент са технически успешно реваскуларизирани. Развили са тежки реперфузионни усложнения по типа "no reflow" при наличен периферен артериален пулс двустранно. Последвала е масивна исхемична рабдомиолиза в долните крайници след I/R усложнение. Двустранни бедрени ампутации са спасили живота на пациентите. Лечението е генерирало големи разходи и престой в болничното заведение, но пациентите са преживели.

Типичните лабораторни констелации:

1. CPK $>200\text{U/I}$ и $<1000\text{U/I}$, ASAT- референтен или горнограничен, ALAT- в референтни граници, ASAT/ALAT индекс <2.0 , Mb в референтни граници- **хипоксичен индекс**-лабораторна констелация при **хипоксия**.

2. CPK $\geq 1000\text{U/I}$, ASAT е повишен, ALAT- в референтни граници, ASAT/ALAT индекс <2.0 , Mb е в референтни граници-**исхемичен индекс**-лабораторна констелация при **тъканна исхемия**.

3. CPK $>1000\text{U/I}$, ASAT е повишен, ALAT- горнограничен или над референтни стойности, ASAT/ALAT индексът е >2.0 , Mb е повишен- **лезионен индекс**-лабораторна констелация при **исхемична тъканна лезия (исхемична рабдомиолиза)**.

4. CPK $>1000\text{U/I}$, без динамика или с негативен тренд, ASAT-повишен без динамика или с негативен тренд, ALAT-повишен, със стоп в елевацията, ASAT/ALAT индекс <2.0 или най-често ≤ 1.0 , Mb силно повишен с обратен тренд (стоп и обратна тенденция в патологичната ензимна активност и експресия на деградационни продукти в циркулацията) - **констелация при комплетна исхемична гангрена**.

Кореспонденция на лабораторните констелации с клиничните стадии на ТИ по R-B-E класификацията 1997г.:

1. Vealible - $200\text{U/l} < \text{CPK} < 1000\text{U/l}$, $\text{ASAT} \leq 50\text{U/l}$, $\text{ALAT} \leq 50\text{U/l}$, ASAT/ALAT индекс < 2.0 , $\text{Mb} \leq 70\text{ng/ml}$, $\text{CPK MB} < 7\%$ от CPK - **тъканна хипоксия.**

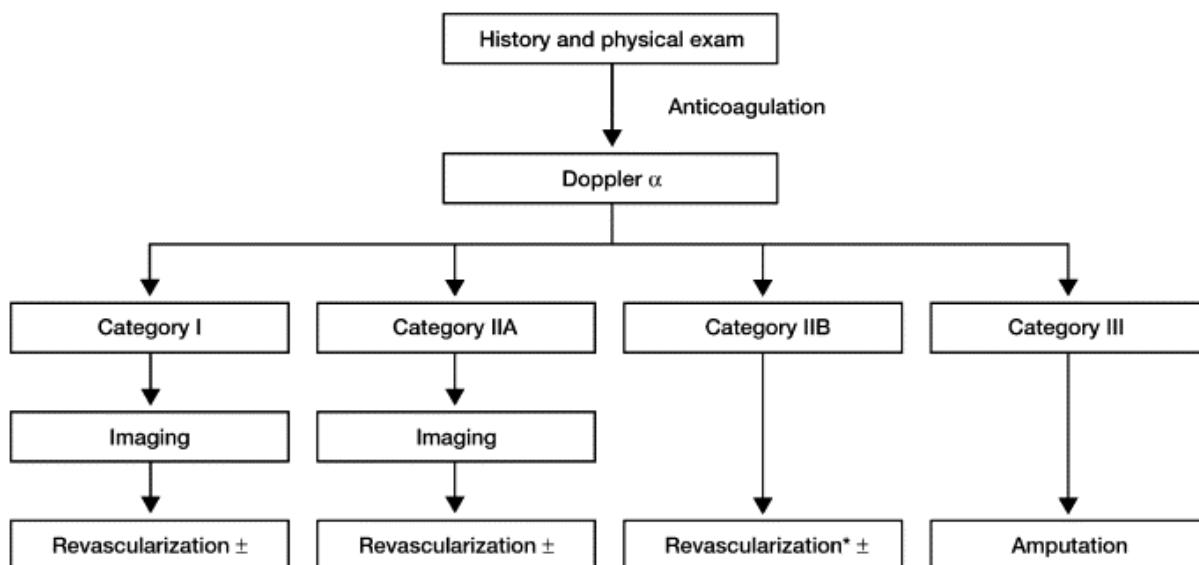
2. Threatened:

2a) marginally - $\text{CPK} \geq 1000\text{U/l}$, $\text{ASAT} > 50\text{U/l}$, $\text{ALAT} \leq 50\text{U/l}$, ASAT/ALAT индекс < 2.0 , $\text{Mb} \leq 70\text{ng/ml}$, $\text{CPK MB} < 7\%$ от CPK - **тъканна исхемия.**

2b) imediately - $\text{CPK} > 1000\text{U/l}$, $\text{ASAT} > 50\text{U/l}$, нерядко трицифрен , $\text{ALAT} \geq 50$ горнограничен или над референтните стойности, ASAT/ALAT индекс > 2.0 , $\text{Mb} > 70\text{ng/ml}$, $\text{CPK MB} < 7\%$ от CPK - **исхемична тъканна лезия (исхемична рабдомиолиза).**

3. Irreversible - $\text{CPK} > 1000\text{U/l}$ често петцифрен, $\text{ASAT} > 50\text{U/l}$ често четирицифрен, $\text{ALAT} > 50\text{U/l}$ три- или четирицифрен, ASAT/ALAT индексът първоначално е силно позитивен, много > 2.0 , после бързо намалява, става < 2.0 , при екстремно повишен ASAT и бързо покачващ се ALAT . Впоследствие ASAT/ALAT индексът става ≤ 1.0 , поради по-бърз обратен тренд в стойностите на ASAT и по-бавен на ALAT . Серумният $\text{Mb} > 70\text{ng/ml}$, четири- или петцифрен , CPK MB е винаги $< 7\%$ от CPK - **(комплетна исхемична гангрена).**

Таблица 53: Препоръчан от TASC II мениджмънт на ОАНДК, според стадия на ТИ определен по клиничната класификация на R-B-E 1997г.



В Стадий 2b TASC II препоръчва незабавна реваскуларизация, без приложение на образна диагностика.

Според анализа на резултатите от проведеното наблюдение и проучване, всички реваскуларизирани пациенти в Стадий 2b (по критериите на клин. класификация) са развили тежки I/R следоперативни усложнения или са последвали бързи реобтурации, завършили с големи ампутации по жизнени индикации. При забавени ампутации са последвали тежки генерализирани увреди завършили с комплетна исхемична гангрена или летален изход. При всички инициално са установени позитивни лезионни лабораторни констелации и ASAT/ALAT индекси. Серумният Mb е бил повишен инициално.

По смисъла на интерпретацията на Стадий 3 на ТИ от класификацията на R-B-E (студена мраморирана кожа, липса на дълбока сетивност, мускулен ригор, видими тъканни лезии и липса на артериален и венозен кръвоток

доплерсонографски), той е най опасен за живота на пациента и изисква незабавна животоспасяваща ампутация.

Изследването на мониторираните показатели от РДП инициално, при пациенти, при които са налице всички критерии за оценка в клиничен Стадий 3 по R-B-E са демонстрирали характеристиките на лабораторна констелация и ASAT/ALAT индекс, като при **комплетна исхемична гангрена** с типичните негативни тенденции в динамиката и ензимните активности в процеса на мониторинга.

Липсата на магистрален венозен кръвоток в Стадий 3 говори за изключване на крайника от общата циркулация (защитен механизъм). Регистрира се стоп в патологичната ензимна активност, с бърза делевация в стойностите. Максимално се възпрепятства попадането на токсични деградационни продукти (Mb) в циркулацията. Регистрират се нарушения в хомеостазата, настъпили при прехода от Стадий 2b в Стадий 3.

Като заключение от цялото наблюдение и анализ на данните, най опасен за живота на пациента и най- несигурен за резултатите от терапевтичното поведение е клиничен Стадий 2b и прехода към Стадий 3.

По всички данни от проведеното проучване Стадий 2b се асоциира с началото и прогресията на исхемичната рабдомиолиза.

Границите на стadiите по смисъла на R-B-E класификацията се размиват в резултат на субективния подход при стадирането и липсата на обективен метод за верификация на прехода от ТХ в ТИ и ИТЛ, който е определящ за терапевтичното поведение и резултатите от него, рисковете за крайника и живота на пациентите, както и за крайния изход в таргетната група.

Обективния метод за детекция и динамичен мониторинг на етапите на патологичния процес при ОАНДК, базиран на биохимични маркери и

тенденциите в тяхната динамика дава непосредствена възможност за мотивиран избор на терапевтично поведение и прогноза на очакваните резултати и изход от патологичното състояние. На всеки етап може да се оцени обективно риска за крайника и живота на пациента, базирайки се на обективни биохимични маркери на патофизиологичния процес при Ти, оформящи типични лабораторни констелации.

ИЗВОДИ:

В рамките на това проучване, включващо 200 пациенти с остра артериална непроходимост в крайниците, бяха проведени разширени изследвания на редица биохимични показатели в серум от венозна кръв. Проследявана е хемограма с диференциално броене, показатели на хемостазата, азотни продукти и йонограма. Изследвана е урина и деградационни, токсични продукти от скелетномускулния разпад. Показателите са изследвани инициално при всички. Наблюдавана е динамиката, през целия процес на лечението и до изхода от него. Промените са съпоставяни непосредствено с етапите и тежестта на клиничната проява (клинична класификация на Rutherford-Baker-Ernst, ревизирана версия от 1997г.), както и с оперативните находки.

По време на цялостното проследяване на динамиката в биохимичните показатели, при всички с диагностицирана остра артериална недостатъчност в крайниците се идентифицираха онези показатели, които се характеризират с ранна и устойчива динамика, следваща неотклонно етапите в клиничния ход на заболяването.

Креатинфосфокиназата, МВ фракцията и Трансаминазите измервани в международни единици (U/l) ензимна активност, демонстрираха ранна и бурна елевация в началото на острия съдов инцидент при всички мониториращи. Установи се позитивен тренд в стойностите до успешна, навременна реваascularизация или до първична ампутация. Следваше бърза обратна тенденция. При късно диагностицираните пациенти, неуспешно реваascularизираните и тези със забавени ампутации се установи бърза и значима елевация в серумния Миоглобин.

За да се верифицира и локализира зоната на действие на патологичната ензимна активност, при всички мониториращи бяха изключени остри коронарни и чернодробни инциденти, както и хронични обострени такива. **Всички**

останали биохимични показатели, характеризиращи чернодробната функция са били в норма. Актуалните биохимични показатели за верификация на остър коронарен инцидент (TrI; proBNP), както и ЕКГ, ЕхоКГ са били в норма също. Проучен е задълбочено биохимизма на скелетномускулната клетка в условия на тежък оксидативен стрес и анаеробен метаболизъм. Състояние на свръхенергопроизводство и свръхенергоразход при хипоксия и исхемия. Повишено производство на Креатин и АТФ - двупосочен процес катализиран от Креатинкиназата (мускулен изоензим). Анаеробен цикъл на Кребс (гликолиза) - аспартат - пируват - лактат. Малатна совалка в цитозола - аланин - пренос на Н⁺ през митохондриалната мембрана за осигуряване на дихателната верига. Миоглобин – продукт, който постъпва в циркулацията при пълно нарушение на мускулноклетъчния интегритет.

В процеса на проучването се установиха строги корелативни зависимости между параметрите на мониторираните показатели в абсолютни стойности и обема на зоната попаднала в условия на исхемичен тъканен стрес или исхемична тъканна лезия. Установиха се строги корелативни зависимости между тенденциите в динамиката на показателите и тежестта на патологичния процес. След задълбочен анализ на данните, съпоставени с клиничната експресия, терапевтичното поведение, оперативните находки, резултатите от проведеното лечение и крайния изход се отдиференцираха типични лабораторни констелации.

Оформиха се лабораторни констелации при хипоксия, исхемия и тъканна лезия. Верифицира се биохимичната експресия, чрез типични биомаркери на всеки етап от патофизиологичните процеси в клетката на скелетната мускулатура. В рамките на тези лабораторни констелации се откриха строги взаимоотношения между параметрите на Трансаминазите. Те се оказаха характерни за всеки един от етапите на естествения ход на патологичния процес, свързан с клиничната проява на острата артериална недостатъчност.

Задълбоченият анализ и интерпретация на данните спомогна за въвеждане на диагностичния параметър **ASAT/ALAT индекс**.

Не стойностите измерени като абсолютни числа, а корелативните зависимости между параметрите на мониторираните показатели имат висока информативна и диагностична стойност. Разглеждани изолирано те нямат висок диагностичен инпакт.

Правилната интерпретация на динамиката и съотносимостта на параметрите на показателите е в състояние да идентифицира наличието на исхемична тъканна лезия - **исхемична рабдомиолиза**.

ASAT/ALAT индексът може да спомогне за ранната детекция на клетъчен разпад преди в циркулацията да са маркирани повишени нива на деградационни продукти (**Mb**).

ASAT/ALAT индекс ≥ 2.0 при повишен ASAT и ALAT горнограничен или над референтни граници, където CPK е $>1000\text{U/l}$, а CPK MB не надвишава 7% от общата ензимна активност (най-често 2.5-2.7%) маркира началото на исхемична клетъчна деструкция в скелетната мускулатура, преди още серумният Mb да надвиши референтните граници. Регистрацията на позитивен тренд и патологични стойности на този показател е въпрос на 1-2 часа.

Демонстрираната диагностична значимост на тенденциите в динамиката и корелативните зависимости между проследяваните показатели, оформящи типични лабораторни констелации в рамките на това проучване, дават мотивирано основание те да бъдат заложили в основата на обективен метод за детекция и динамичен мониторинг на тъканната исхемия в крайници с остра артериална непроходимост. Това лимитира субективния фактор при диагностиката, градуирането и изграждането на терапевтичната стратегия за добра клинична практика в таргетната група.

ПРИНОСИ:

1. За пръв път се проучва и прилага в клиничната практика обективен метод за ранна детекция и динамичен мониторинг на ТИ при ОАНпК, базиран на биомаркери и биохимичната експресия на патологичния процес.

2. Методът лимитира максимално субективния фактор при първоначалната диагностика и стадиране на ОАНдК за определяне на лечебната стратегия и прогнозата, без каквото и да е влияние от фактора време.

3. Възможността за динамичен мониторинг служи за непосредствен контрол на резултата от лечението на пациенти с ОАО и обективизирана предоперативно ОАНдК с ТИ.

4. Асоцииран с образната ангиодиагностика е важен инструмент в ръцете на съдовия хирург за ранна верификация на усложнения след планова реконструктивна хирургия или ендоваскуларни лечебни и диагностични процедури свързани с артериална, графт- или стент- обтурация, генерираща ОАНдК.

5. Той е единствения подход за ранна обективизация на ТИ при пациенти с количествени и качествени нарушения в съзнанието(интубирани, седирани, в медикаментозна кома) и при пациенти с перидурални катетри за анестезия и трайно обезболяване, при които има подозрение за ОАО и ОАНдК.

6. Предоставя единствената възможност за детекция и мониторинг на тъканна исхемия в крайници подложени на артериална хирургия с „продължително клампажно време” и за дистанционен контрол на клиничния ход на ОАНдК.

7. Прави възможна ранната диагностика на реперфузионните усложнения (no reflow феномен или reflow paradox) след лечебна процедура по повод ОАНдК, завършила с пълна реваскуларизация на магистралните артериални съдове при персистиращ артериален пулс.

8. Методът предоставя непосредствена възможност за мониторинг на исхемията и тъканния виталитет в реинплантирани крайници след пълно или частично отчленяване, с напълно компроментиран артериален и венозен кръвоток.

9. Разширения диагностичен пакет маркира прехода на обратимото исхемично тъканно страдание в необратима исхемична тъканна лезия (исхемична рабдомиолиза), оптимизира болничния престой и разходи, редуцира случаите с тежка инвалидизация и високата смъртност, като генерира предпоставки за добра клинична практика в таргетната група пациенти.

10. Възможността за ранна обективизация и мониторинг на ТИ и прехода и в ИТЛ дава мотивирано основание и правна защита на всеки медицински специалист за вида, обема и времето на извършване на лечебните процедури при пациенти с ОАНпК.

СВЪРЗАНИ ТРУДОВЕ

Свързани с дисертационната тема публикации:

Ognyan Zlatev. Detection and monitoring of tissue ischemia due to acute arterial obstruction in the limbs of patients with quantitative violations in consciousness, peridural anesthesia. Int J Surg Med. 2017; 3(1): 21-26. [doi:10.5455/ijsm.ischemia-arterial-obstruction](https://doi.org/10.5455/ijsm.ischemia-arterial-obstruction)

Ognyan Zlatev. Massive ischemia with subsequent ischemic rhabdomyolysis of the skeletal muscles by the “no reflow” and ACS mechanisms, as an overlap syndrome in a patient with severe postoperative pancreatitis-clinical and biochemical expression: A case report. Int J Surg Med. 2017. Ahead of print.

Ognyan Zlatev. Some typical deviations in biochemical parameters in patients with reimplanted limbs in cases with full and partial detachment, with totally compromised highway arterial and venous blood flow. Int J Surg Med. 2017. Ahead of print.

Ognyan Zlatev. Early objectification of ischemic rhabdomyolysis in patients with acute arterial insufficiency in the limbs. Int J Surg Med. 2017. Ahead of print.